

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. W. Klee

Fall-Kontroll-Studie zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie in Betrieben mit hoher und niedriger Inzidenz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Frederike Reichmann
aus Villingen-Schwenningen

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. J. Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Klee

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. K. Hartmann

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	LITERATURÜBERSICHT.....	3
1.	Das Krankheitsbild der Bovinen Neonatalen Panzytopenie.....	3
1.1.	Epidemiologie.....	3
1.2.	Symptome.....	6
1.3.	Blutbild.....	7
1.4.	Subklinische Fälle.....	8
1.5.	Pathologie.....	8
1.6.	Histopathologie.....	9
1.7.	Pathogenese.....	10
2.	Ätiologie.....	11
2.1.	Ausschluss infektiöser Ursachen.....	11
2.2.	Ausschluss bisher bekannter, nicht infektiöser Ursachen.....	12
2.2.1.	Erbkrankheiten.....	12
2.2.2.	Intoxikationen.....	12
2.2.3.	Strahlenkrankheit.....	13
2.3.	Idiopathische Fälle von hämorrhagischer Diathese.....	13
2.4.	Bisherige Erkenntnisse zur Ätiologie der BNP.....	14
3.	Therapie.....	16
4.	Prophylaxe.....	17
5.	Alloimmunerkrankungen.....	18
5.1.	Alloimmunerkrankungen beim Menschen.....	18
5.2.	Alloimmunerkrankungen bei Haussäugetieren.....	19
III.	MATERIAL UND METHODEN.....	21
1.	Definition BNP-Betrieb.....	21
2.	Betriebe der Studie.....	21
3.	Datenerhebung I.....	22
4.	Datenabgleich mit dem PEI.....	23

5.	Ergebnisse der ersten Befragung.....	23
6.	Berechnung der Inzidenz.....	26
7.	Auswahl der BNP-Betriebe	28
8.	Fragebogen/ Datenerhebung II.....	29
9.	Dateneingabe und statistische Analyse.....	32
IV.	ERGEBNISSE	33
1.	Ergebnisse aus der ersten Befragung	33
1.1.	Datenabgleich mit dem PEI	33
1.2.	Impfregime.....	33
2.	Ergebnisse der Auswertung des Fragebogens	35
2.1.	An der zweiten Befragung teilnehmende Betriebe	35
2.2.	Betriebsdaten.....	36
2.2.1.	Betriebsgröße	36
2.2.2.	Verkauf von Kälbern.....	37
2.2.3.	Kolostrumversorgung neugeborener Kälber	38
2.3.	BNP-Kälber.....	40
2.3.1.	Anzahl der BNP-Kälber	40
2.3.2.	Rasse	44
2.3.3.	Geschlecht	44
2.4.	BNP-Mütter.....	45
2.4.1.	Anzahl der BNP-Mütter pro Betrieb	45
2.4.2.	Anzahl der BNP-Kälber pro BNP-Mutter.....	46
2.4.3.	Laktationsnummer.....	46
2.4.4.	Abgänge	47
2.5.	Änderungen im Biestmilchmanagement	47
2.5.1.	Einführung einer Veränderung.....	47
2.5.2.	Art und Zeitpunkt der Veränderung	48
2.6.	Einsatz des BNP-Kolostrums	49
2.7.	Effekte in Betrieben ohne Veränderungen im Kolostrummanagement	50
2.8.	Effekte in Betrieben mit Veränderungen im Kolostrummanagement.....	50
2.9.	Kälbergesundheit.....	52
2.9.1.	Häufigkeit von Erkrankungen	52
2.9.2.	Behandlungen vor und seit Auftreten der BNP.....	53

2.9.3.	Kälberverluste vor und seit dem Auftreten der BNP.....	55
2.10.	BVD-Impfung.....	56
2.10.1.	Impfstatus	56
2.10.2.	Impfschema.....	57
2.10.3.	Impfstoffe	60
2.10.4.	Abstand der letzten PregSure® BVD-Impfung zur Geburt des BNP-Kalbes	62
2.11.	Weitere Impfungen	62
V.	DISKUSSION.....	64
1.	BNP-Betriebe.....	64
2.	Datenabgleich mit dem PEI	69
3.	Impfregime	70
4.	BVD-Impfung.....	71
5.	Betriebsmanagement bezogen auf die Kälber.....	74
5.1.	Kolostrumversorgung neugeborener Kälber.....	74
5.2.	Kolostrummanagement und dessen Änderungen aufgrund des Auftretens von BNP	76
5.3.	Verkauf von Kälbern	79
6.	BNP-Kälber und deren Mütter	80
7.	Kälbergesundheit.....	84
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	86
VII.	SUMMARY	89
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	92
IX.	ANHANG.....	99
1.	Fragebogen 1 und 2	99
2.	Auffrischung der BVD-Impfung	116
2.1.	Auffrischung der BVD-Impfung in der Gruppe mit niedriger Inzidenz..	116
2.2.	Auffrischung der BVD-Impfung in der Gruppe mit hoher Inzidenz.....	117
X.	DANKSAGUNG	118

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BNP	Bovine Neonatal Panzytopenie
BTv	Bluetongue Virus
BVD	Bovine Virusdiarrhoe
BVDV	Bovines Virusdiarrhoe-Virus
BVD-VO	Verordnung zum Schutz der Rinder vor einer Infektion mit dem Bovinen Virusdiarrhoe-Virus
EHD	Epizootic haemorrhagic disease
FAIT	Fötale alloimmune Thrombozytopenie
HIT	Herkunftssicherungs- und Informationssystem für Tiere
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MHC	Major Histocompatibility Complex (Hapthistokompatibilitätskomplex)
n	Anzahl der Probanden
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PLT	Thrombozyten
TGD	Tiergesundheitsdienst
WBC	Leukozyten

I. EINLEITUNG

Die Bovine Neonatale Panzytopenie ist eine seit 2006 gehäuft auftretende Form der hämorrhagischen Diathese, die in zahlreichen Ländern Europas (FRIEDRICH et al., 2011) und seit 2011 auch in Neuseeland beobachtet wird (PEI, 2011a).

Betroffen sind Kälber unterschiedlicher Rassen in den ersten vier Lebenswochen. Eine Geschlechterprädisposition besteht nicht. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch erhöhte Blutungsneigung, die sich klinisch durch Petechien auf allen sichtbaren Schleimhäuten, Blutbeimengungen im Kot, Hautblutungen und Blutungen aus Injektions- und Enthornungsstellen äußert. Im Blutbild wird stets Leuko- und Thrombozytopenie befundet, bisweilen auch Anämie, die zunächst hämorrhagischen Ursprungs ist, im weiteren Verlauf der Erkrankung jedoch in eine aplastische Form übergeht. Diverse innere Blutungen prägen das pathomorphologische Bild und die im Knochenmark vorzufindende Panmyelophthase liefert sowohl die Ursache für die Blutungsneigung, als auch den Grund für die Immunsuppression (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010). Der Großteil der Kälber erkrankt innerhalb der ersten zwei bis drei Lebenswochen und verstirbt wenige Tage nach Auftreten der ersten Blutungen (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010). Neben den klinischen Fällen existiert auch eine subklinische Form, die lediglich mit einem vorübergehenden Abfall der Leuko- und Thrombozytenkonzentrationen einhergeht (FRIEDRICH et al., 2011).

Nachdem alle bisher bekannten Ursachen für hämorrhagische Diathese beim Rind ausgeschlossen wurden und FRIEDRICH et al. (2011) durch einen Kolostrumtränkeversuch den Zusammenhang der Biestmilchaufnahme mit der Entstehung der BNP herstellen konnten, richtete sich der Fokus der Wissenschaft auf eine immunpathologische Genese. Der bei der Ursachenforschung früh in Verdacht geratene BVD-Impfstoff stellte sich bei einer groß angelegten, epidemiologischen Studie als einziger Risikofaktor für die Entwicklung des Blutungssyndroms heraus (CARLIN, 2011). Es handelte sich dabei um die inaktivierte Vakzine PregSure® BVD, deren Zulassung aus gegebenen Gründen seit Oktober 2010 ruht (PEI, 2011a). Mehrere wissenschaftliche Gruppen lieferten

den Nachweis von alloreaktiven Antikörpern im Serum von BNP-Müttern, die gegen auf Leukozyten von Kälbern vorkommende Antigene gerichtet sind (BRIDGER et al., 2011; PARDON et al., 2011). BASTIAN et al. (2011) konnten die Bildung dieser Antikörper durch Vakzinierung mit PregSure® BVD bei Meerschweinchen und Kälbern induzieren und provozierten die Kreuzreaktion der Antikörper mit den für die Herstellung von PregSure® BVD verwendeten MDBK-Zellen. DEUTSKENS et al. (2011) und FOUCRAS et al. (2011) identifizierten das MHC I-Molekül als mögliches Zielantigen, das auch im Impfstoff ausfindig gemacht werden konnte. Die Beteiligung weiterer Antigene in einem komplexen Geschehen aus Genetik und Managementfaktoren ist nicht ausgeschlossen (BRIDGER et al., 2011; DEUTSKENS et al., 2011).

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Ermittlung von Faktoren, die Einfluss auf die Höhe der BNP-Inzidenz haben könnten. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die BVD-Impfung, die Kolostrumversorgung neugeborener Kälber, sowie auf Veränderungen, die infolge der BNP eingeführt wurden, gelegt. Ferner sollte die Entwicklung der BNP-Situation in den einzelnen Betrieben beurteilt und darüber hinaus untersucht werden, ob sich die Kälbergesundheit seit Auftreten der BNP verändert hatte.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Das Krankheitsbild der Bovinen Neonatalen Panzytopenie

1.1. Epidemiologie

Seit dem Jahr 2006 werden vermehrt Fälle von hämorrhagischer Diathese bei jungen Kälbern beobachtet (FRIEDRICH et al., 2011). In den vorangegangenen Jahren war dieses Krankheitsbild nur sporadisch aufgetreten.

Die Klinik für Wiederkäuer der LMU München verzeichnete im Zeitraum von August 2007 bis September 2009 insgesamt 66 Fälle von erhöhter Blutungsneigung bei Kälbern, während in den 26 Jahren zuvor lediglich drei solcher Kälber mit derselben Symptomatik in die Klinik eingeliefert worden waren.

Nachdem zunächst in Bayern ein Anstieg der Inzidenz registriert wurde, bestätigten dies kurze Zeit später auch Berichte aus anderen Teilen Deutschlands (FRIEDRICH et al., 2009a).

Fallberichte aus weiteren Ländern Europas folgten, u.a. aus Großbritannien, den Niederlanden, Belgien, Frankreich und Italien (BELL et al., 2009; BRUGÈRE-PICOUX, 2009; CORBIERE et al., 2009; ELLIS-IVERSEN & COLLOFF, 2009; GENTILE et al., 2009; PARDON et al., 2009; SMOLENAARS & MARS, 2009).

In Belgien wurde eine Zunahme der Fälle in den Jahren 2008 und 2009 registriert (PARDON et al., 2010) und auch aus Schottland wurden 2008 die ersten Fälle gemeldet (SAC, 2008). Bis März 2011 wurden in Schottland 166 Fälle aus 139 Betrieben diesem Krankheitsbild zugeordnet, in England und Wales waren es über 181 Fälle aus 124 Beständen (HOLLIMAN et al., 2011).

In Deutschland wurden auffallende Unterschiede in der Inzidenz zwischen den einzelnen Bundesländern beobachtet (FRIEDRICH et al., 2011). In Bayern und Nordrhein-Westfalen traten gehäuft Fälle auf, seltener in Baden-Württemberg und Schleswig-Holstein. In den Bundesländern Thüringen und Sachsen-Anhalt wurden kaum bzw. keine derartigen Erkrankungsfälle gemeldet (PIONTKOWSKI, 2011). Auch in Belgien wurden in bestimmten Provinzen häufiger Fälle beobachtet als in anderen Teilen des Landes (PARDON et al., 2010).

Abgesehen von der geographischen Akkumulation tritt die Erkrankung in einzelnen Betrieben gehäuft auf (FRIEDRICH et al., 2009b). Die Fallzahl pro

Betrieb und Jahr variierte in dreißig betroffenen Beständen in Belgien zwischen eins (37 %) und sechs (ein Betrieb). Die Gesamtanzahl der an hämorrhagischer Diathese erkrankten Kälber ergab mit ein bis neun Fällen deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Betrieben. Manche Betriebe waren mehrere Jahre davon betroffen und z.T. hatten Kühe mehrere Kälber mit hämorrhagischer Diathese geboren. Bei den Müttern dieser Kälber handelte es sich bei 40 % um Färsen, bei 30 % um Zweit-, bei 25 % um Dritt- und bei 5 % um Viertgebärende (PARDON et al., 2010).

Europaweit wurden 2009 etwa 800 derartige Erkrankungsfälle registriert. 2010 erhöhte sich die Anzahl auf 2300, davon stammten 1800 aus Deutschland und 445 aus Großbritannien (PEI, 2011b). Deutschland blieb 2011 mit 3040 von 4623 Fällen „führend“ unter den betroffenen Staaten (PFIZER, 2011). Im August 2011 traten die ersten Fälle in Neuseeland auf (PEI, 2011a).

Selbst wenn die Dunkelziffer ein Mehrfaches der Zahl der gemeldeten Fälle betragen würde, ist die Inzidenz der Erkrankung als niedrig einzustufen (PARDON et al., 2010; FRIEDRICH et al., 2011). Dennoch kann die Erkrankung aufgrund der hohen Letalität für den einzelnen Landwirt erhebliche wirtschaftliche Verluste bedeuten (PARDON et al., 2010).

BVD-freie Länder, die zudem auch keine Impfung gegen das BVD-Virus durchführen, wie die Schweiz, Österreich und Dänemark, blieben von der Erkrankung verschont (FRIEDRICH et al., 2011).

Die neuartige Erkrankung wurde in der Fachliteratur zunächst als „Hämorrhagische Diathese“ (FRIEDRICH et al., 2009a), „Bleeding Calf Syndrome“ (BELL et al., 2009) oder „Hämorrhagisches Diathese Syndrom“ (CORBIERE et al., 2009; SMOLENAARS & MARS, 2009) bezeichnet, während in den Medien aufgrund der z.T. spektakulären Blutungen aus der Haut häufig der Terminus „Blutschwitzen“ Verwendung fand. Diese Namensgebung erschien allerdings ungeeignet, da „Blutschwitzen“ lediglich eines der Symptome der hämorrhagischen Diathese beschreibt und nicht alle betroffenen Kälber Hautblutungen zeigen (FRIEDRICH et al., 2009b). Seit dem Satellitensymposium, das am 02. Dezember 2009 in Marseille im Rahmen des European Buiatric Forum speziell für diese Problematik abgehalten wurde, lautet

die offizielle Bezeichnung dieses Krankheitsbildes „Bovine Neonatale Panzytopenie“ (BASTIAN et al., 2011).

Folgende charakteristische Merkmale wurden für die BNP festgelegt: multiple innere und äußere Blutungen, Hautblutungen, Meläna, Petechien und Nachbluten nach Eingriffen wie Einziehen der Ohrmarken oder Injektionen.

Betroffen sind ausschließlich Kälber bis zu einem Alter von vier Wochen. Im Blutbild findet sich sowohl Leukopenie als auch Thrombozytopenie. Darüber hinaus liegt bei betroffenen Kälbern Panmyelophthase vor, und die Untersuchung auf BVD-Virus fällt negativ aus (KAPPE et al., 2010; PARDON et al., 2010; FRIEDRICH et al., 2011).

Das Krankheitsbild wird bei unterschiedlichen Rassen beobachtet, darunter Kälber der Rassen Deutsches Fleckvieh, Deutsche Schwarzbunte, Deutsches Braunvieh, Deutsche Rotbunte, Charolais, Belgian Blue und Kreuzungskälber (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010). Die Verteilung ist abhängig von der jeweiligen Häufung der Rasse im betroffenen Gebiet. Bei 93 % der 80 BNP-Kälber, die im Zeitraum von Oktober 2007 bis April 2009 beim Tiergesundheitsdienst Bayern e.V. in Grub seziert wurden, handelte es sich um Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh und damit um Kälber der dort am häufigsten gehaltenen Rasse (FRIEDRICH et al., 2009b). Von 84 in Belgien registrierten Fällen gehörten 50 % der Rasse Holstein-Friesian an, 43 % der Rasse Belgian Blue, und bei 7 % handelte es sich um Kreuzungen (PARDON et al., 2010).

Es fiel eine Häufung der Fälle in den Monaten Juli bis September auf (11 von 19 Patienten im Jahr 2008), was allerdings mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen ist, dass zu dieser Jahreszeit die Erkrankung durch auffällige Hautblutungen gekennzeichnet ist, die allem Anschein nach auf Insektenstiche zurückzuführen sind (FRIEDRICH et al., 2009b).

Der Großteil der Kälber, die an BNP erkranken, ist zwischen zwei und drei Wochen alt, der Mittelwert liegt bei 12,7 Tagen (FRIEDRICH et al., 2009b). Der meist rasche Verlauf führt in der Mehrzahl der Fälle innerhalb kurzer Zeit zum Tod, erkrankte Kälber sterben im Schnitt im Alter von 17 Tagen (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010). Männliche und weibliche Kälber sind gleichermaßen betroffen (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010; PARDON et al., 2010).

1.2. Symptome

Gekennzeichnet ist das Krankheitsbild der Bovinen Neonatalen Panzytopenie durch eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Blutungsneigung und den hieraus resultierenden Blutungen. Viele der betroffenen Kälber werden dem Tierarzt zunächst aufgrund einer typischen Neugeborenenenerkrankung wie Durchfall, Nabel- oder Lungenentzündung vorgestellt, bevor ein Teil von ihnen dann durch Nachbluten nach Injektionen auffällt (FRIEDRICH et al., 2009b).

Nach diesen ersten Anzeichen, aber auch nach unstillbaren Blutungen nach Einziehen der Ohrmarken, treten innerhalb von Stunden bis Tagen deutliche Hautblutungen auf, vornehmlich im Bereich der Augen und Ohren, am Rücken und den distalen Gliedmaßenabschnitten (PARDON et al., 2010). Hautblutungen sind jedoch nicht bei jedem Kalb, das an BNP erkrankt, vorzufinden. Vierzig Prozent der BNP-Patienten der Klinik für Wiederkäuer der LMU München wiesen keine derartigen Blutungen auf. In den Monaten Mai bis September werden signifikant häufiger Hautblutungen beobachtet als in den kälteren Monaten (FRIEDRICH et al., 2009b). Aufgrund der Feststellung, dass die Blutungen aus der Haut spontan, ohne jegliches erkennbare Trauma und gehäuft während der warmen Jahreszeit vorkommen, liegt der Verdacht nahe, dass es durch Insektenstiche zu Mikroläsionen in der Haut kommt, aus denen betroffene Kälber infolge ihrer Blutungsneigung bluten (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010). Blutbeimengungen zum Kot sind als eines der häufigsten Symptome anzusehen; die Intensität variiert von Fall zu Fall sehr stark (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010). In gleicher Regelmäßigkeit sind Petechien an den sichtbaren Schleimhäuten vorzufinden, wobei diese besonders häufig und zahlreich in der Maulhöhle auftreten (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010). Weniger häufig werden subsklerale Blutungen und eine Lilafärbung der Haut, vor allem am Kinn, am Rand des Flotzmauls und im Bereich des Naseneingangs beobachtet (FRIEDRICH et al., 2009b).

Anfangs wurde Fieber (40 °C – 41,8 °C) den typischen Symptomen der BNP zugeordnet (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010). Weiterführende Untersuchungen ergaben jedoch, dass es sich dabei um kein besonders sensitives Merkmal handelte (FRIEDRICH et al., 2011). Die Körpertemperatur bleibt trotz Behandlung unverändert hoch (FRIEDRICH et al., 2009b; KLEMT, 2010; PARDON et al., 2010). Auch bei Begleiterkrankungen wie Lungenentzündung

bleibt der Behandlungserfolg aus, so dass diese zusammen mit dem ausgeprägten Blutverlust, dessen Ausmaß häufig erst in der Sektion offensichtlich wird, zu einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinbefindens führt (FRIEDRICH et al., 2009b; KLEMT, 2010). Die Überlebensrate liegt zwischen 0 und 10 % (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010; PARDON et al., 2010).

1.3. Blutbild

Alle Kälber, die an BNP erkranken, zeigen im Blutbild Leukopenie und extreme Thrombozytopenie (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010). Die Leukopenie betrifft Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten (PARDON et al., 2010). In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben bezüglich der unteren Grenzen der Referenzbereiche für die Leuko- und Thrombozytenkonzentrationen. FRIEDRICH et al. (2009b) sprechen bereits ab Werten $< 4,0 \times 10^9$ WBC/l von Leukopenie und sobald die Thrombozyten den Wert 200×10^9 PLT/l unterschreiten, von Thrombozytopenie. Pardon et al. (2010) dagegen legen die Grenzen bei $3,0 \times 10^9$ WBC/l bzw. bei 100×10^9 PLT/l fest. Ferner liegt in den meisten Fällen aufgrund des Blutverlustes Anämie vor, die im weiteren Verlauf in eine aplastische Form übergeht. Im Vergleich zu überlebenden BNP-Kälbern, bei denen die Konzentrationen der Leukozyten, der Thrombozyten und der Erythrozyten wieder ansteigen und den Referenzbereich erreichen, sinken diese bei letalem Ausgang weiter und erreichen Bereiche, die nicht mehr mit dem Leben vereinbar sind (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010).

Mit Ausnahme der Hypoproteinämie, die auf den Blutverlust zurückzuführen ist, ist das Ergebnis der biochemischen Untersuchung unauffällig. Fibrinogenwerte befinden sich im Normalbereich oder sind erhöht, die Prothrombinzeit ist geringgradig verlängert, während die aktivierte Thromboplastinzeit nur selten verlängert ist (PARDON et al., 2010).

1.4. Subklinische Fälle

Neben den Kälbern, die klinisch an BNP erkranken, existiert eine subklinische Form, die lediglich durch eine Blutuntersuchung aufgedeckt werden kann (FRIEDRICH et al., 2009b; WITT et al., 2011). Pardon et al. (2010) registrierten durch Blutuntersuchungen von Kälbern im entsprechenden Alter in sechs von sieben BNP-Betrieben in einigen Fällen Erniedrigungen der Leuko- und Thrombozytenkonzentrationen. Witt et al. (2011) beschreiben eine Häufung der subklinischen Fälle in Phasen, in denen klinisch an BNP erkrankte Kälber auffallen.

1.5. Pathologie

Das pathomorphologische Bild ist durch diverse innere Blutungen gekennzeichnet. Die Serosa und die Schleimhaut des Verdauungstraktes sind in den meisten Fällen betroffen, etliche Petechien und Ekchymosen finden sich in der Haut und Unterhaut (KAPPE et al., 2010; PARDON et al., 2010). Unterschiedlich starke Blutungen treten zudem in Herz- und Skelettmuskulatur, den Hirnhäuten und bisweilen auch in Gelenken auf (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010). Bei zahlreichen Kälbern wird blutiger Darminhalt vorgefunden (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010; PARDON et al., 2010), aber nur in Einzelfällen werden bakterielle Erreger wie *Clostridium perfringens* nachgewiesen (KLEMT, 2010; PARDON et al., 2010). Vergrößerung der Lymphknoten wird regelmäßig festgestellt, und durch den übermäßigen Blutverlust erscheint der Tierkörper auffallend blass (PARDON et al., 2010). Bei einem Teil der sezierten Tiere werden Begleiterkrankungen wie Enteritis oder Pneumonie unterschiedlicher Genese festgestellt (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010), seltener Erosionen und Ulzera im Labmagen, sowie hämorrhagische Pleural- und Abdominalergüsse (PARDON et al., 2010). Das Knochenmark der langen Röhrenknochen und des Sternums stellt sich blassrot dar (KAPPE et al., 2010).

1.6. Histopathologie

Durch histopathologische Untersuchung wird sichtbar, dass Einblutungen in Haut, Maulschleimhaut, Skelettmuskulatur und in inneren Organen in einem Austritt von Erythrozyten aus den Blutgefäßen begründet sind. Dabei liegen weder Vaskulopathie, noch Veränderungen des Endothels oder Entzündung der Gefäßwand selbst oder des umgebenden Gewebes vor (PARDON et al., 2010). In seltenen Fällen wird Kapselfibrose der Milz, der Lunge oder der Leber vorgefunden, wobei letztere bis auf Einzelzellnekrosen oder leichte Verfettung keine weiteren Veränderungen aufweist (FRIEDRICH et al., 2009b; PARDON et al., 2010). In Milz und Lymphknoten wird regelmäßig eine die T- und B-Lymphozyten gleichermaßen betreffende, lymphoide Depletion befundet (PARDON et al., 2010).

Charakteristisch, und deshalb auch maßgebend an der Namensgebung der Erkrankung beteiligt, sind die histologisch erkennbaren Veränderungen im Knochenmark der langen Röhrenknochen und des Sternums. Es liegt stets Depletion des hämatopoetischen Gewebes vor, von der neben den Vorläuferzellen der Leuko- und Erythrozyten vor allem die Vorläuferzellen der Thrombozyten, die Megakaryozyten, betroffen sind (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010; PARDON et al., 2010). In den meisten Fällen besteht Panmyelophthase; lediglich bei einzelnen Kälbern werden noch kleinere Bereiche hämatopoetischen Gewebes gefunden. Nur sehr selten sind Hinweise auf eine extramedulläre Hämatopoese zu finden (KAPPE et al., 2010). FRIEDRICH et al. (2009b) vermuten, dass die Granulozyten im Falle einer Knochenmarkschädigung als erstes in ihrer Konzentration vermindert sind, gefolgt von Thrombozyten mit einer Lebensdauer von fünf bis zehn Tagen (MIZUNO et al., 1959; BAKER et al., 1998). Aufgrund der langen Lebenszeit der Erythrozyten von 110 bis 150 Tagen (MIZUNO et al., 1959) ist trotz bereits eingetretener Knochenmarkschädigung zunächst keine Anämie erkennbar, bis die ersten Blutungen auftreten und sich vorübergehend eine hämorrhagische Anämie einstellt, die im weiteren Verlauf in eine aplastische Form übergeht (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010). Untersuchungen von Knochenmarkaspiraten bei lebenden BNP-Kälbern zeigen, dass bei Tieren im frühen Krankheitsstadium z.T. noch einige Vorläuferzellen im Knochenmark vorhanden sind, die Dichte jedoch mit fortschreitender Erkrankung bis auf eine vollständige Aplasie im Endstadium abnimmt. Bei der häufig auftretenden

Anämie handelt es sich um eine aregenerative, normozytäre und normochrome Form der Anämie. Bei Überlebenden sind jedoch Anzeichen der Regeneration des Knochenmarks in Form von Retikulozyten feststellbar (PARDON et al., 2010).

1.7. Pathogenese

Da Friedrich et al. (2011) schon früh den Verdacht hegten, die Kolostralmilch könne eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der BNP spielen, führten sie 2009 einen Kolostrumtränkeversuch durch. Sechs Kälber unterschiedlicher Rassen aus zwei Betrieben, in denen bislang kein Fall von BNP aufgetreten war und in denen keine Impfung gegen das BVD-Virus durchgeführt wurde, erhielten bei ihrer ersten Mahlzeit *post natum* zwischen zwei und drei Liter Kolostrum von Kühen, die bereits mindestens ein BNP-Kalb geboren hatten.

Während präkolostral die Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrationen innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche lagen, kam es bei fünf der sechs Kälber bereits wenige Stunden nach der Biestmilchaufnahme zu einem deutlichen Abfall dieser Werte, was höchstwahrscheinlich in einer Zerstörung dieser Zellen begründet lag.

Drei der Kälber erkrankten innerhalb von sechs bis elf Tagen an BNP und mussten im weiteren Verlauf euthanasiert werden. Alle drei zeigten die für die BNP charakteristische Panmyelophthise. Zwei weitere Kälber waren subklinisch erkrankt, wiesen Leuko- und Thrombozytopenie, sowie leichte Symptome der BNP auf. Typische Veränderungen im Knochenmark konnten jedoch nicht vorgefunden werden.

Durch diesen Tränkeversuch konnte der Zusammenhang zwischen der Biestmilchaufnahme und der Entstehung der BNP bewiesen werden.

Da lediglich ein Teil der Versuchskälber BNP entwickelten, gehen Friedrich et al. (2011) davon aus, dass von Seiten des Kalbes bestimmte Voraussetzungen für die Entstehung der Erkrankung nach Aufnahme von BNP-Kolostrum erfüllt sein müssen. Angesichts der niedrigen Inzidenz in der Gesamtpopulation kann angenommen werden, dass auch bei Kühen eine seltene individuelle Prädisposition vorliegen muss (FRIEDRICH et al., 2011).

Schröter et al. (2011) führten einige Zeit später einen ähnlichen Versuch durch, bei dem 22 Kälber aus BNP-freien Betrieben mit Kolostrum von Kühen versorgt wurden, die in der Vergangenheit BNP-Kälber geboren hatten. Die

Versuchskälber erhielten *post natum* ein unterschiedliches Volumen (0,75 – 5,0 Liter) an BNP-Kolostrum, entweder jeweils von einer anderen BNP-Mutter, von ein und derselben BNP-Mutter oder ein Gemisch aus Biestmilch, welches von zehn unterschiedlichen BNP-Müttern stammte. Mit 80 % war die Letalität in derjenigen Gruppe, in welcher Mischkolostrum eingesetzt wurde, am höchsten, da im Mischkolostrum der Pool an alloreaktiven Antikörpern größer war als in der Biestmilch einzelner BNP-Mütter, was wiederum zu einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos führte. Das Volumen des aufgenommenen Kolostrums schien dagegen keinen Einfluss auf den Verlauf zu nehmen.

Schröter et al. (2011) vermuten, dass sowohl die Konzentration der alloreaktiven Antikörper im Kolostrum als auch die Menge der über den Darm resorbierten Antikörper einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben.

2. Ätiologie

Bei der Aufklärung der Ätiologie der Bovinen Neonatalen Panzytopenie wurden zahlreiche Erkrankungen des Rindes, die mit einer hämorrhagischen Diathese einhergehen können, berücksichtigt und ausgeschlossen.

2.1. Ausschluss infektiöser Ursachen

Die Untersuchungen von BNP-Kälbern auf BVDV-Antigen, BT-Virus und EHD-Virus verliefen stets negativ (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010; PARDON et al., 2010).

Die histologische Untersuchung des Darmes von BNP-Kälbern lieferte keinen Hinweis auf eine Infektion mit *Parvoviren*, und der Versuch, das Virus zu isolieren blieb erfolglos (PARDON et al., 2010).

KAPPE et al. (2010) entdeckten bei fünf von 25 untersuchten BNP-Kälbern und bei einer von acht Kontrollen ein *Circovirus*, das eine große Ähnlichkeit mit dem Porcinen Circovirus Typ 2b aufwies. Es gelang ihnen jedoch nicht, einen kausalen Zusammenhang zur BNP herzustellen. Bei Untersuchungen in Großbritannien und Nordirland konnte das Vorkommen eines Circovirus bei an BNP erkrankten Tieren nicht bestätigt werden (WILLOUGHBY et al., 2010).

2.2. Ausschluss bisher bekannter, nicht infektiöser Ursachen

2.2.1. Erbkrankheiten

Verschiedene erblich bedingte Erkrankungen, die in einer hämorrhagischen Diathese resultieren, sind für das Rind beschrieben.

KRAPPMANN et al. (2011) konnten keine Verbindung zwischen der Entstehung der BNP und einer *Mutation des Gerinnungsfaktors XI* herstellen, allerdings erbrachten die Untersuchungen eine Häufung von BNP-Fällen innerhalb einer Zuchtlinie, weshalb eine genetische Prädisposition eine Rolle im Krankheitsgeschehen spielen könnte.

BALLINGALL et al. (2011) untersuchten einen möglichen Zusammenhang der genetischen Varianz des *MHC-II-Moleküls* und der Erkrankung an BNP. Es konnte jedoch kein Unterschied der Allelfrequenzen des MHC-II-Moleküls zwischen an BNP erkrankten Kälbern (n = 43) und den Kontrollkälbern (n = 68) aufgedeckt werden.

Die Tatsache, dass verschiedene Rassen einschließlich Kreuzungen in unterschiedlichen Ländern von BNP betroffen sind, führt zu der Vermutung, dass genetische Faktoren als *alleinige* Ursache für die Erkrankung unwahrscheinlich sind (FRIEDRICH et al., 2009b).

2.2.2. Intoxikationen

Eine Vergiftung mit *Trichloräthylen* konnte als Ursache für BNP ausgeschlossen werden, da dieses zum einen bereits seit einiger Zeit nicht mehr zur Extraktion von Sojaschrot eingesetzt wird (STÖBER, 2006c) und zum anderen Untersuchungen negativ verliefen (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010).

Bei der Untersuchung der Futtermittel aus BNP-Betrieben konnte kein erhöhter Gehalt an *Trichothezenen* gemessen werden (FRIEDRICH et al., 2009b; KAPPE et al., 2010).

Der Großteil der BNP-Mütter hatte keinen Weidegang und Landwirte der BNP-Betriebe schlossen bei einer Befragung die Möglichkeit der Aufnahme von *Adlerfarn* aus (CARLIN, 2011).

Die Aufnahme von *Steinklee* wurde von Leitern der BNP-Betriebe weitestgehend

ausgeschlossen und keines der Rinder aus befragten BNP-Betrieben hatte Zugang zu *Rodentiziden* (SAUTER-LOUIS et al., 2012).

Eine Intoxikation durch *nichtsteroidale Antiphlogistika* und *Sulfonamide* wurde ausgeschlossen, da Rückstandsuntersuchungen bei BNP-Kälbern negativ verliefen und die Befragung zur Behandlung betroffener Kälber keine übermäßige Vorbehandlung erkennen ließ (FRIEDRICH et al., 2009b).

Da *Chloramphenicol* bei Lebensmittel liefernden Tieren seit 1994 in der Europäischen Union verboten ist, kommt es als Ursache für BNP nicht in Frage (FRIEDRICH et al., 2009b).

Das Antiinfektivum *Furazolidon* ist als mögliche Ursache ausgeschlossen, da es seit 1995 nicht mehr bei Lebensmittel liefernden Tieren angewandt werden darf (FRIEDRICH et al., 2009b).

2.2.3. Strahlenkrankheit

Schädigungen des Knochenmarks, die auf Strahlung beruhen, wurden im BNP-Geschehen ausgeschlossen (FRIEDRICH et al., 2009b).

2.3. Idiopathische Fälle von hämorrhagischer Diathese

Einzelfälle von hämorrhagischer Diathese, deren Ätiologie nicht geklärt werden konnte, werden für das Rind in der Literatur beschrieben.

Tiere mit Idiopathischer Thrombozytopenischer Purpura zeigen diverse Blutungen, ähnlich der BNP, allerdings sind diese nicht auf eine Panmyelophthise, sondern auf eine Zerstörung der Thrombozyten zurückzuführen (LUNN & BUTLER, 1991).

Es existieren nur wenige Berichte über eine hämorrhagische Diathese ungeklärter Genese, die mit einer Knochenmarksdepletion einhergehen.

SHIMADA et al. (2007) beschreiben einen solchen Fall bei einem elf Tage alten Holsteinkalb. Eine schwere Knochenmarkaplasie und deutlich erniedrigte Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrationen wurden diagnostiziert, ohne dass die Ursache dafür ermittelt werden konnte.

AMMANN et al. (1996) schildern eine ähnliche Erkrankung bei einem 14 Tage alten Kalb. Die Untersuchung des Blutes deckte Anämie sowie deutliche Leuko- und Thrombozytopenie auf. Das Knochenmark war hypozellulär. Die der

Knochenmarkschädigung zugrunde liegende Ursache konnte nicht ermittelt werden; es wurde lediglich der Verdacht eines Zusammenhangs mit Medikamenten oder einem genetischen Hintergrund geäußert.

2.4. Bisherige Erkenntnisse zur Ätiologie der BNP

Durch den Ausschluss bisher bekannter Ursachen für hämorrhagische Diathese beim Rind, aber auch aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse über den Zusammenhang der Kolostrumaufnahme mit der Entstehung der BNP, wurde bereits zu Beginn des Auftretens von BNP ein immunpathologischer Prozess in Betracht gezogen (FRIEDRICH et al., 2011).

BRIDGER et al. (2011) und PARDON et al. (2011) gelang der Nachweis von gegen bovine Leukozyten gerichtete alloreaktiven Antikörpern im Serum von Kühen mit BNP-Kälbern in der Vergangenheit. Die Bindung der Antikörper an die Oberfläche der Leukozyten manifestierte sich kurze Zeit nach der Aufnahme des Kolostrums, was sich bereits nach wenigen Stunden in einer mehr oder weniger deutlich ausgeprägten Leukozytopenie im Blutbild widerspiegelte.

Derartige Antikörper konnten im Serum von Kühen, die nicht gegen BVD geimpft waren und deren Kälber nicht an BNP erkrankten, nicht ausfindig gemacht werden.

BRIDGER et al. (2011) bemerkten, dass der Verlauf der BNP bei Kälbern, die von Kühen mit den höchsten Alloantikörpertitern stammten, besonders schwerwiegend und meist mit tödlichem Ausgang war, während Kälber von Kühen mit niedrigen Titern lediglich subklinisch auffielen.

Eine altersabhängige Empfänglichkeit konnte ausgeschlossen werden (BRIDGER et al., 2011; PARDON et al., 2011). Das alleinige Auftreten der Erkrankung bei neugeborenen Kälbern liegt darin begründet, dass Antikörper aus der Biestmilch die Darmschranke lediglich in den ersten Lebensstunden passieren können (BRIDGER et al., 2011).

Bereits früh im Geschehen fiel auf, dass fast alle Kühe, die BNP-Kälber zur Welt brachten, mit einer bestimmten Vakzine gegen das BVD-Virus immunisiert worden waren (FRIEDRICH et al., 2009b). Durch eine groß angelegte epidemiologische Fall-Kontroll-Studie im Jahr 2009/2010, bei der die BVD-

Vakzine PregSure® BVD als einziger Risikofaktor für die Entstehung der BNP identifiziert wurde, erhärtete sich dieser Verdacht (SAUTER-LOUIS et al., 2012)

BASTIAN et al. (2011) fokussierten aufgrund dessen ihre Untersuchungen auf die Herstellung einer möglichen Verbindung zwischen dem Impfstoff und der BNP. Durch die Vakzinierung von Meerschweinchen und zwei Kälbern mit PregSure® BVD konnte die Bildung der bereits bekannten, gegen die Leukozyten von Kälbern gerichteten, Alloantikörper induziert werden. Darüber hinaus kreuzreagierten die Antikörper mit den Zellen, die für die Herstellung des Impfstoffes verwendet wurden, den sogenannten MDBK-Zellen (Madin-Darby bovine kidney cells).

Derartige Bindungen waren weder mit dem BVD-Virus noch mit den Zelllinien, die für die Produktion anderer Impfstoffe eingesetzt wurden, zu beobachten. Alloreaktive Antikörper waren ausschließlich bei PregSure® BVD-geimpften Kühen nachweisbar, wobei die Bindung zwischen Antikörpern und Leukozyten bei Kühen mit BNP-Kälbern in der Vergangenheit signifikant höher war als bei Kühen, die mit PregSure® BVD immunisiert worden waren, jedoch kein BNP-Kalb geboren hatten. Die Bindung der Antikörper an die Leukozyten löst deren Phagozytose durch Makrophagen aus (BASTIAN et al., 2011).

DEUTSKENS et al. (2011) und FOUCRAS et al. (2011) deckten eines der möglichen Zielantigene auf. Es handelt sich dabei um den Major-Histokompatibilitätskomplex I (MHC I), ein polymorphes, membrangebundenes Protein, das auf allen kernhaltigen Zellen des Organismus vorkommt und der Präsentation von Antigenen dient (AGRAWAL & KISHORE, 2000). Sowohl bei bovinen Leukozyten als auch den MDBK-Zellen konnte die Bindung zwischen den alloreaktiven Antikörpern und dem MHC I festgestellt werden. Mithilfe spezifischer Antikörper wurde das Antigen auch in der Vakzine ausfindig gemacht (DEUTSKENS et al., 2011).

Da die Leukozyten verschiedener Kälber unterschiedlich auf die BNP-Alloantikörper reagieren, ist bei diesen mit einer hohen Heterogenität zu rechnen (BASTIAN et al., 2011). Weil es nur bei einer sehr geringen Anzahl der Kühe, die Alloantikörper im Serum beherbergen, zur Geburt von BNP-Kälbern kommt (BASTIAN et al., 2011), ist eine Beteiligung mehrerer Antigene nicht ausgeschlossen (BRIDGER et al., 2011, DEUTSKENS et al., 2011). Des Weiteren bildet nicht jede PregSure® BVD geimpfte Kuh alloreaktive Antikörper.

Die Bildung hängt höchstwahrscheinlich davon ab, ob die Kuh mit Antigenen ausgestattet ist, die mit den Epitopen im Impfstoff übereinstimmen oder nicht. In letzterem Fall erkennt der Organismus der Kuh die aus der Vakzine stammenden Antigene als körperfremd an und bildet infolgedessen Antikörper dagegen (DEUTSKENS et al., 2011). Bei Kälbern muss eine gewisse Prädisposition vorliegen, da nicht jedes Kalb für die Erkrankung empfänglich ist (FRIEDRICH et al., 2011). DEUTSKENS et al. (2011) postulieren, dass ein Nachkomme einer BNP-Mutter nur dann erkrankt, wenn er selbst mit den im Impfstoff vorhandenen Antigenen ausgestattet ist und die maternalen alloreaktiven Antikörper mit der Biestmilch aufnimmt. Der Allotyp des MHC I-Moleküls, der das Kalb für BNP empfänglich macht, ist vermutlich väterlichen Ursprungs (DEUTSKENS et al., 2011).

Bislang ungeklärt ist, weshalb andere Zellen, die ebenfalls mit MHC I versehen sind, nicht von der Zerstörung betroffen sind. Eine Erklärung hierfür könnte die unterschiedliche Dichte des Moleküls auf verschiedenen Zellen sein (DEUTSKENS et al., 2011), die auf hämatopoetischen Zellen besonders hoch ist (AGRAWAL & KISHORE, 2000).

Da die Erkrankung in verschiedenen Ländern bei unterschiedlichen Rassen, sowohl beim Milchvieh wie auch beim Fleischrind auftritt, ist ein komplexes Geschehen aus Genetik und Managementfaktoren, einschließlich Impfung und Biestmilchversorgung, am wahrscheinlichsten (BALLINGALL et al, 2011).

Im April 2010 stellte das Unternehmen Pfizer GmbH den Verkauf der Vakzine PregSure® BVD in Deutschland ein, im Juni 2010 in ganz Europa.

Wenige Monate später folgte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) der Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts, die Zulassung des Impfstoffes ruhen zu lassen (PFIZER, 2011). Seit dem 30. August 2011 hat der Pharmakonzern auf die Zulassung des Impfstoffs verzichtet (PEI, 2011a).

3. Therapie

KLEMT (2010) beschreibt in einem Betrieb die Abschwächung klinischer Symptome und Milderung hämatologischer Veränderungen durch die prophylaktische Behandlung mit Dexamethason (Rapidexon, Albrecht, 0,02 ml/kg KGW) am siebten Lebenstag und einem Antibiotikum (Enrofloxacin, Ursofloxacin 5%, Serum-Werk Bernburg, 1,0 ml/ 10 kg KGW und Tag) ab dem

zehnten Lebenstag an drei aufeinanderfolgenden Tagen. PARDON et al. (2010) und KAPPE et al. (2010) konnten hingegen bei unterschiedlichen Behandlungsprotokollen einschließlich Bluttransfusionen keinen Erfolg verzeichnen. Einzelfälle spontaner Heilung ohne jegliche Behandlung werden beschrieben (PARDON et al., 2010).

Die Klinik für Wiederkäuer der Ludwig-Maximilians-Universität empfiehlt bei an BNP erkrankten Kälbern die Behandlung der Begleiterkrankungen, sowie die Übertragung von Blut. Letztere stellt jedoch lediglich eine lebensverlängernde Maßnahme dar (WDK.VETMED.UNI-MUENCHEN.DE, 2012).

4. Prophylaxe

In einer von BNP betroffenen Herde in Schottland konnte bei bereits bekannten BNP-Müttern die Geburt weiterer BNP-Kälber verhindert werden, indem die Kälber unmittelbar nach der Geburt mit einem Maulkorb versehen wurden und somit die Aufnahme des BNP-Kolostrums der Mutter unterbunden werden konnte. Stattdessen erhielten die Kälber Biestmilch aus einem benachbarten Bestand, in dem bislang keine BNP-Fälle aufgetreten waren. Nach 32 Stunden und somit nach Schließen der Darmschranke durften die Kälber die Milch ihrer Mutter trinken. Keines der Kälber dieser BNP-Mütter zeigte je klinische oder subklinische Anzeichen der BNP (BELL et al., 2010)

Die Klinik für Wiederkäuer der LMU rät zur Entsorgung des Kolostrums von bekannten BNP-Müttern und zur Versorgung deren Kälber mit Biestmilch von Kühen aus dem eigenen Bestand, die in der Vergangenheit noch kein Kalb mit hämorrhagischer Diathese geboren haben. Nach Möglichkeit sollten es Kühe sein, die nie mit dem Impfstoff PregSure® BVD vakziniert worden sind. Darüber hinaus empfiehlt die Klinik, den Einsatz von Mischkolostrum zu vermeiden, da dies unter Umständen bei mehreren Kälbern, die mit dem gepoolten Kolostrum versorgt werden, zur Entwicklung der BNP führen kann (WDK.VETMED.UNI-MUENCHEN.DE, 2012) .

5. Alloimmunerkrankungen

Alloantigene & Alloantikörper

Alloantigene sind Strukturen auf Zelloberflächen eines Individuums, die bei einem anderen Individuum derselben Spezies nicht vorhanden sind und infolgedessen bei Kontakt als körperfremd erkannt werden. Der Organismus reagiert auf die inkompatiblen Antigene mit der Bildung von Alloantikörpern (MCCLURE & PARISH, 1996).

5.1. Alloimmunerkrankungen beim Menschen

Die mit Sicherheit bekanntesten Alloantikörper sind jene des AB0-Blutgruppensystems des Menschen. Menschen der Blutgruppe A beherbergen natürlich vorkommende Anti-B-Isoagglutinine und umgekehrt, die der Blutgruppe 0 Anti- A- und B-Antikörper, während bei der Blutgruppe AB keine Antikörper gebildet werden. Die unterschiedlichen Blutgruppen mit den daraus resultierenden Alloantikörpern spielen vor allem in der Transfusionsmedizin eine sehr wichtige Rolle (DZIECZKOWSKI & ANDERSON, 2005).

Das zweitwichtigste Blutgruppensystem des Menschen ist das Rhesus-System. Das potente Alloantigen Rhesus positiver Feten induziert bei einer Rhesus negativen Mutter die Produktion von Alloantikörpern, die in der darauffolgenden Schwangerschaft mit einem Rhesus positiven Kind zu Anämie und hämolytischem Ikterus führen (DZIECZKOWSKI & ANDERSON, 2005; MEURER & WOLF, 2007)

Durch den Nachweis alloreaktiver Antikörper im Serum von BNP-Müttern und das klinische Erscheinungsbild ähnelt die Erkrankung der beim Menschen vorkommenden Fetalen oder Neonatalen Alloimmunen Thrombozytopenie (FAIT) (BASTIAN et al., 2011; BRIDGER et al., 2011; WITT et al., 2011). Bei dieser Erkrankung bildet die Mutter Antikörper gegen vom Vater stammende Antigene, die auf den Thrombozyten des Fetus exprimiert werden. Infolgedessen werden die fetalen Thrombozyten zerstört und eine schwere Thrombozytopenie entsteht, die zu einer Erhöhung der Blutungsneigung mit Petechien und seltener viszeralen Blutungen führt (KAPLAN, 2006). Während beim Menschen Antikörper die Plazenta problemlos überschreiten können und somit im Falle der

FAIT bereits intrauterin Symptome auslösen können, müssen beim Rind die Antikörper nach der Geburt mit dem Kolostrum aufgenommen werden, da die Struktur der bovinen Plazenta eine Passage verhindert (BRIDGER et al., 2011).

5.2. Alloimmunerkrankungen bei Haussäugetieren

Katzenwelpen können an Feliner Neonataler Isoerythrolyse erkranken, wenn bei der Verpaarung der Eltern eine Inkompatibilität der Blutgruppen vorliegt und die Neugeborenen mit dem Kolostrum die natürlich vorkommenden Alloantikörper der Mutter aufnehmen, die gegen paternale Antigene auf den Erythrozyten der Nachkommen gerichtet sind. Die Jungtiere erkranken wenige Stunden bis Tage nach der Kolostrumaufnahme. Pathognomonisch ist dabei der rotbraun gefärbte Urin als Folge der intravasalen Hämolyse mit Ausscheidung von Hämoglobin. Der Tod tritt in der Regel in der ersten Lebenswoche ein (SILVESTRE-FERREIRA & PASTOR, 2010).

Beim **Pferd** kann durch den Übertritt von Blutzellen infolge Plazentaläsionen, aber auch durch Bluttransfusionen die Bildung von Alloantikörpern stimuliert werden. Fohlen, die Kolostrum aufnehmen, das gegen Erythrozyten gerichtete Antikörper enthält, zeigen 14-36 Stunden später Anzeichen von Schwäche, weisen zunächst blasse, später aufgrund des hämolytischen Ikterus, gelbe Schleimhäute auf und in schweren Fällen Hämoglobinurie (VALLI, 2007).

HEINRITZI and PLONAIT (2004) beschreiben eine Isoimmunhämolytische Anämie bei **Ferkeln** nach mehrfacher Verpaarung der Sau mit demselben Eber. Dabei bildet die Sau Antikörper gegen paternale Antigene auf der Oberfläche von fetalen Thrombozyten, die unter besonderen Umständen die Plazenta überschreiten. Postkolostral führen diese meist beim gesamten Wurf zu Thrombozytenagglutination, sowie im späteren Stadium auch zu Schädigung der Megakaryozyten (HEINRITZI & PLONAIT, 2004; VALLI, 2007).

Eine isoimmunhämolytische Anämie aufgrund einer spontanen Sensibilisierung der Mutter gegen fetale Oberflächenantigene der Erythrozyten kommt beim **Kalb** äußerst selten vor (VALLI, 2007).

Impfstoffe gegen Babesiose und Anaplasmosen, für deren Herstellung Blut verwendet wird, können bei geimpften Kühen unter Umständen eine Immunisierung gegen im Impfstoff enthaltene Erythrozyten-Antigene induzieren. Falls der Bulle dieselben Antigene aufweist, entwickeln Nachkommen eine mild

bis perakut verlaufende isoimmunhämolytische Anämie (VALLI, 2007). Im Serum, sowie im Kolostrum der gegen Babesiose geimpften Kühe sind Antikörper gegen die Erythrozyten des Bullen und des Kalbes vorzufinden (DIMMOCK & BELL, 1970). Betroffene Kälber erkrankten innerhalb von fünf Tagen *post natum*. Apathie, Anämie, Ikterus, Hämoglobinurie und rasche Verschlechterung des Allgemeinbefindens sind typische Kennzeichen der Erkrankung (LANGFORD et al., 1971). Die meisten Fälle stammten von Kühen, die vier bis fünf aufeinanderfolgende Impfungen erhalten hatten (LANGFORD et al., 1971). Kühe, die zu unterschiedlichen Trächtigkeitszeitpunkten, aber auch Kühe, die noch vor der Trächtigkeit geimpft worden waren, gebaren Kälber, die an isoimmunhämolytischer Anämie erkrankten (DOWSETT et al., 1978). Der Ausbruch der Erkrankung kann verhindert werden, wenn Kälber nicht das, mit gegen Erythrozyten gerichtete Antikörper angereicherte, Kolostrum erhalten (DIMMOCK & BELL, 1970). DOWSETT et al. (1978) berichteten von einem betroffenen Bestand, in dem keine weiteren Fälle mehr aufgetreten waren, seitdem die Impfung ausschließlich bei Kälbern in der Entwöhnungsphase durchgeführt wurde.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Definition BNP-Betrieb

Als BNP-Betriebe galten solche Betriebe, in denen in der Vergangenheit bereits mindestens ein Kalb mit hämorrhagischer Diathese der Bovinen Neonatalen Panzytopenie zugeordnet werden konnte.

Die Kriterien zur Bestätigung eines BNP-Falles waren entweder in der Sektion nachgewiesene Panmyelophthie (Goldstandard) oder, in Fällen, die nicht seziert wurden, eine klinisch ersichtliche hämorrhagische Diathese in Kombination mit Thrombozytopenie mit Konzentrationen unter 200×10^9 PLT/l und Leukopenie mit Konzentrationen unter 4×10^9 WBC/l. Die obere Altersgrenze der Kälber, die dem Krankheitsbild der BNP zugeordnet wurden, betrug vier Wochen.

2. Betriebe der Studie

Für die Studie standen 255 BNP-Betriebe aus der Datenbank der Klinik für Wiederkäuer der LMU München zur Verfügung (Stand: 01.01.2011). Dies waren Betriebe, die in den vorangegangenen Jahren entweder ein BNP-Kalb als Patient an die Klinik überwiesen hatten oder mindestens einen Fall im Bestand aufwiesen, der durch eine an die Klinik eingesandte Blutprobe oder durch eine Sektion bestätigt worden war.

Wie in **Abbildung 1** dargestellt stammt der Großteil dieser BNP-Betriebe aus Bayern (76 %). Die übrigen BNP-Bestände sind vor allem in Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg lokalisiert. Einzelne Betriebe stammen aus Hessen, Rheinland-Pfalz, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern und Brandenburg.

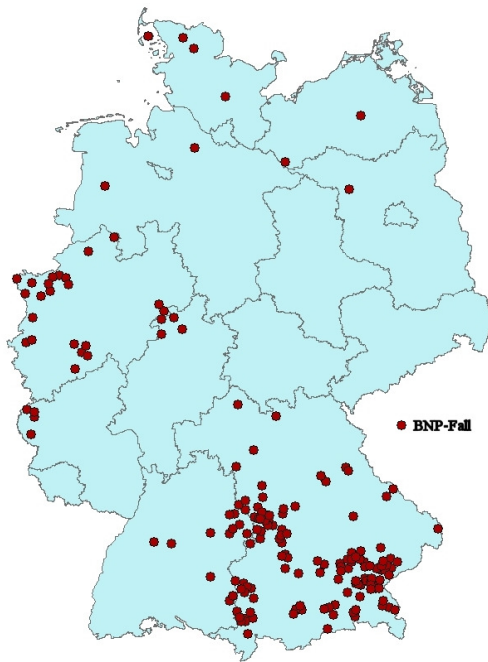


Abbildung 1: Geographische Verteilung der 255 Betriebe mit BNP aus der Datenbank der Klinik für Wiederkäuer der LMU München

3. Datenerhebung I

Es wurde zunächst ein zweiseitiger Fragebogen erstellt, mit dessen Hilfe die Inzidenz in den einzelnen BNP-Betrieben ermittelt werden sollte. Diese erste Datenerhebung erfolgte telefonisch zwischen Januar und März 2011 und diente der Ermittlung folgender Parameter:

Neben der Betriebsgröße wurde die durchschnittliche Anzahl der Kalbungen pro Jahr abgefragt. Im Mittelpunkt der Befragung stand die Angabe der Gesamtanzahl der Kälber mit hämorrhagischer Diathese pro Jahr für den Zeitraum 2000 bis 2011. Dabei wurde zwischen bestätigten und nicht bestätigten BNP-Fällen unterschieden. Bei den nicht bestätigten Fällen handelte es sich um Kälber, die an hämorrhagischer Diathese erkrankt, jedoch weder über eine Blutuntersuchung, noch über eine Sektion weiter abgeklärt worden waren.

Darüber hinaus wurden Angaben zur Durchführung der Mutterschutzimpfung und der BVD-Impfung gesammelt. In Fällen, bei denen die Betriebsleiter keine BVD-Vakzinierung mehr durchführen ließen, wurde das Jahr der letzten Impfung und die Ursache für die Veränderung erfragt. Betriebsleiter, die zum Zeitpunkt der Befragung ihren Bestand gegen das BVD-Virus impfen ließen, sollten nach Möglichkeit den aktuell eingesetzten Impfstoff und einen möglichen Wechsel der Vakzine angeben.

Am Ende der Befragung mussten die Teilnehmer angeben, ob sie ggf. bereit wären, einen Fragebogen mit Informationen über das Betriebsmanagement und die einzelnen „Bluterkälber“ auszufüllen.

4. Datenabgleich mit dem PEI

Seit Mitte des Jahres 2009 hatten Tierärzte und Landwirte die Möglichkeit, BNP-Kälber unabhängig von einer Untersuchung über einen Pharmakovigilanz-Fragebogen dem Paul-Ehrlich-Institut zu melden. Zur Beurteilung des Anteils der beim PEI gemeldeten Fälle, wurden sowohl die Anzahl der bei der Studie gesammelten BNP-Fälle als auch die Betriebe selbst mit den beim PEI registrierten Daten verglichen.

5. Ergebnisse der ersten Befragung

Zwei der 255 Betriebsleiter waren nicht bereit, Auskunft zu geben und mussten infolgedessen von der Studie ausgeschlossen werden.

Insgesamt 1210 BNP-Verdachtsfälle wurden in den 253 Betrieben im Zeitraum von 2005 bis zum Frühjahr 2011 registriert. 58 % der Fälle konnten durch eine Blutuntersuchung und/oder eine Sektion der Bovinen Neonatalen Panzytopenie zugeordnet werden. Bei 42 % wurde keine Untersuchung zur Aufklärung der Ursache in die Wege geleitet.

Abbildung 2 und **Abbildung 3** veranschaulichen die Anzahl der BNP-Verdachtsfälle bzw. die Anzahl der Betriebe über die Jahre, in denen die Fälle verzeichnet wurden.

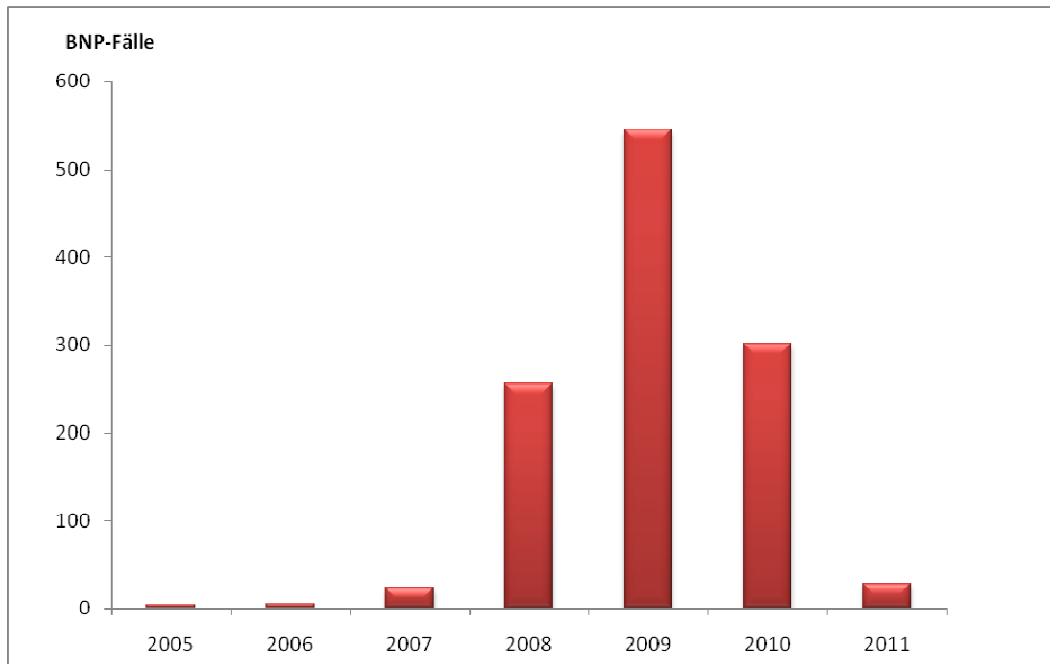


Abbildung 2: Verteilung der 1164 BNP-Verdachtsfälle aus 251 befragten BNP-Betrieben im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.03.2011 (zwei Landwirte konnten sich nicht an den Zeitpunkt des Auftretens der BNP-Kälber erinnern).

Die ersten BNP-Verdachtsfälle traten in den Betrieben der Studie im Jahr 2005 auf ($n=4$, aus drei Betrieben). Im darauffolgenden Jahr vermerkten vier zusätzliche Betriebsleiter die ersten Fälle. Ein deutlicher Anstieg der Inzidenz wurde 2008 verzeichnet, mit 256 Fällen aus 91 Beständen. Das Jahr 2009 stellte sich als das Jahr mit den meisten Fällen heraus. 68 der bereits in den vorangegangenen Jahren betroffenen Betriebe, sowie 125 weitere Betriebsleiter beobachteten in diesem Jahr 545 Fälle von hämorrhagischer Diathese bei Kälbern unter vier Wochen. Im darauffolgenden Jahr sank die Fallzahl auf 302. Hundert der Betriebe, in denen das Krankheitsbild bereits bekannt war, verloren auch in diesem Jahr Kälber aufgrund der Blutungssymptomatik. In den ersten drei Monaten von 2011 traten in 18 Betrieben 28 Fälle auf.

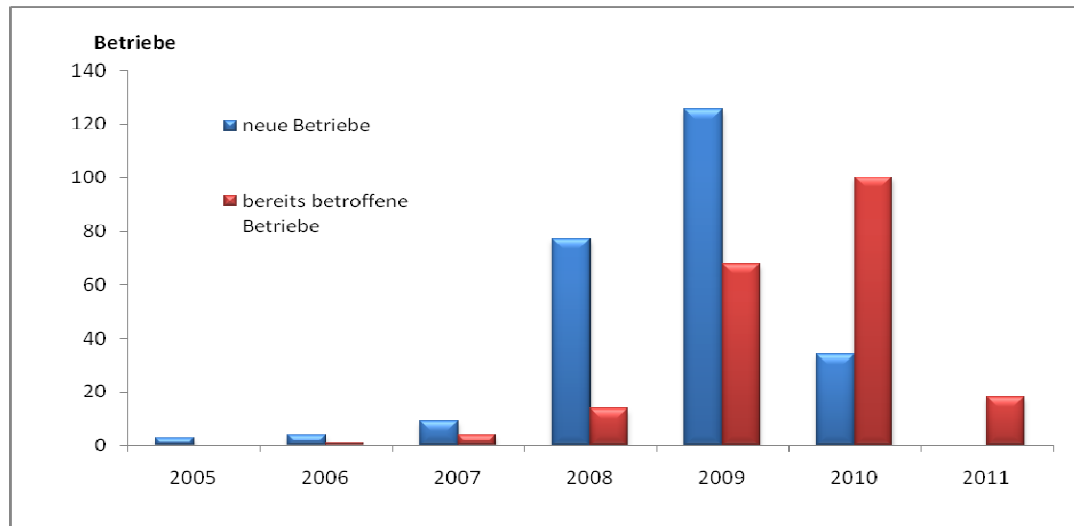


Abbildung 3: Anzahl der BNP-Betriebe (aus dieser Studie, $n=253$) pro Jahr im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.03.2011. Die Anzahl der neu betroffenen und der bereits in der Vergangenheit betroffenen Betriebe wird getrennt voneinander dargestellt.

Anzahl der BNP-Verdachtsfälle pro Bestand: Die Befragung ergab, dass 30 % der 253 Betriebe lediglich ein Kalb mit hämorrhagischer Diathese, 21 % zwei und 18 % drei derartige Fälle registriert hatten. Einige Betriebsleiter (21 %) beobachteten zwischen vier und zehn und 7 % zwischen elf und zwanzig Kälber mit Blutungssymptomen. In sieben Beständen traten zwischen zwanzig und dreißig BNP-Verdachtsfälle auf, in einem Betrieb fünfzig, sowie in einem weiteren achtzig (**Abbildung 4**).

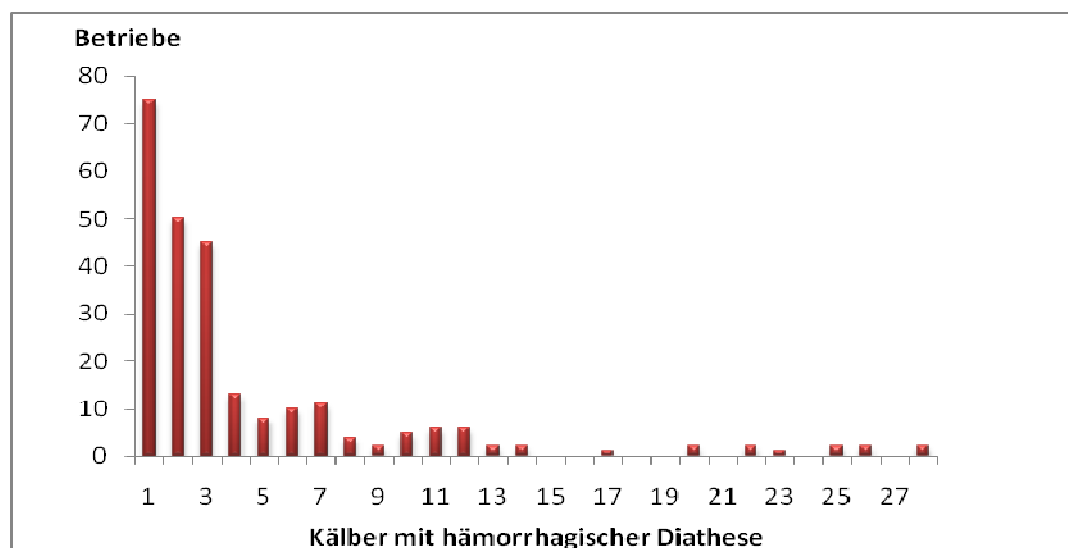


Abbildung 4: Anzahl der Betriebe mit der jeweiligen Anzahl an BNP-Verdachtsfällen. Nicht abgebildet: ein Betrieb mit 50 und einer mit 80 BNP-Verdachtsfällen.

Die Landwirte sollten angeben, in welchen Jahren Kälber mit hämorrhagischer Diathese zu beobachten waren. Ein Betriebsleiter konnte sich nicht mehr an die Verteilung der Fälle erinnern und besaß keinerlei Aufzeichnungen darüber. 46 % der übrigen befragten Landwirte gaben an, lediglich in einem Jahr Kälber, die an BNP erkrankten, beobachtet zu haben. Zwei Jahre davon betroffen waren 34 % der Betriebe; 36 Betriebsleiter gaben drei Jahre an, 13 weitere vier Jahre. In jeweils einem Bestand wurden in fünf bzw. in sechs Jahren BNP-Fälle aufgezeichnet. Es kam vor, dass zwischen den Jahren, in denen Fälle gemeldet wurden, ein Jahr ohne Fälle lag.

6. Berechnung der Inzidenz

Zunächst wurde für die befragten Betriebe die Inzidenz über den gesamten Zeitraum, in dem BNP-Verdachtsfälle auftraten, berechnet.

Die Berechnung der Inzidenz richtete sich nach der allgemein dafür gültigen Formel (PFEIFFER, 2010):

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl der } \textit{neu} \text{ Erkrankten}}{(\text{betrachtete Zeitspanne} * \text{Anzahl der „betrachteten Individuen“})}$$

Dabei waren die Jahre, in denen ein Betriebsleiter BNP-Fälle in seinem Bestand registrierte, als die „betrachtete Zeitspanne“ anzusehen und die durchschnittliche Anzahl der Kühe in diesem Zeitraum als „betrachtete Individuen“. Der Nenner dieser Berechnung war eine Annäherung an die Anzahl der geborenen Kälber in diesem Zeitraum. Für einen Betrieb konnte die Inzidenz nicht bestimmt werden, da der Zeitraum, in dem BNP-Fälle auftraten nicht mehr genau bekannt war.

Die Berechnung ergab für die einzelnen Bestände eine Inzidenz mit Werten zwischen 0,3 und 20 % (**Abbildung 5**). Der Median lag bei 3,3 %.

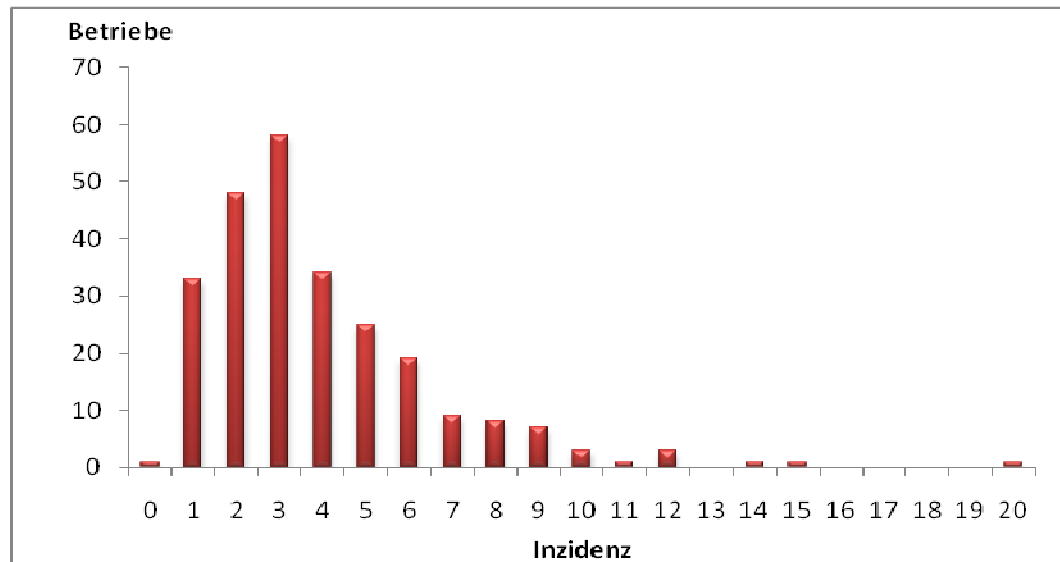


Abbildung 5: Anzahl der Betriebe mit der jeweiligen BNP-Inzidenz (Anzahl der BNP-Fälle über den gesamten Zeitraum, in dem Fälle auftraten) von 252 befragten Betrieben mit BNP-Fällen im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.03.2011.

Darüber hinaus wurde für jeden Bestand die Inzidenz für dasjenige Jahr bestimmt, in dem die meisten BNP-Fälle aufgetreten waren (maximale Inzidenz). Bei einem der 252 BNP-Betriebe war dies aufgrund des Fehlens entsprechender Angaben zur Verteilung der einzelnen BNP-Fälle nicht möglich. Für die Berechnung wurde anstatt der Gesamtanzahl lediglich die Anzahl der Fälle aus diesem Jahr verwendet. Diese wurde durch die Anzahl der Kühe dividiert. Die maximale Inzidenz betrug in den BNP-Betrieben 0,4 bis 23 % (**Abbildung 6**). Der Median lag bei 4,0 %.

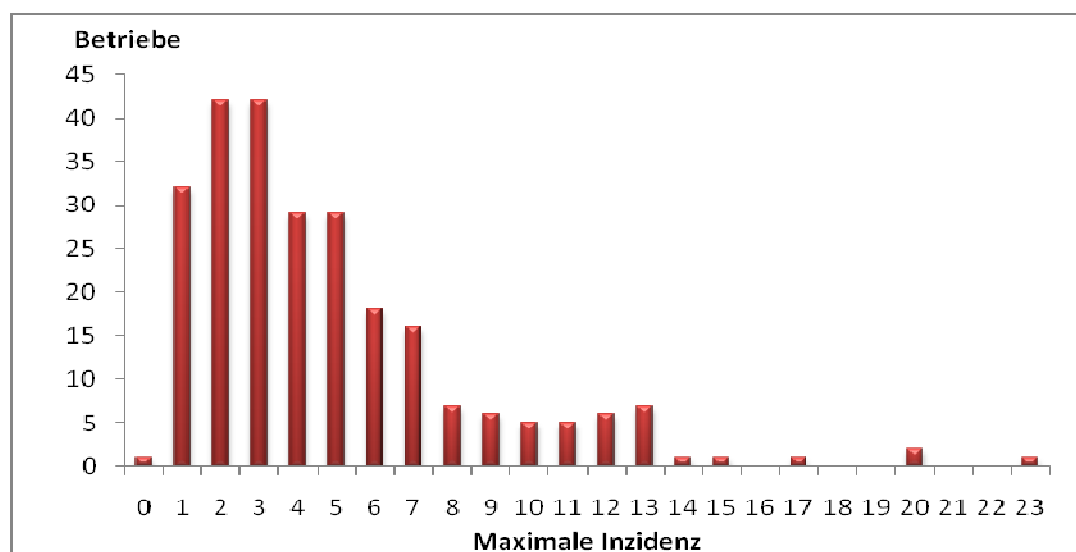


Abbildung 6: Maximale BNP-Inzidenz 251 betroffener Betriebe über den Zeitraum 01.01.2005 bis 31.03.2011, ermittelt aus der Anzahl der BNP-Verdachtsfälle im Jahr mit den meisten Fällen.

Die maximale Inzidenz unterschied sich von der vorherig bestimmten Inzidenz besonders deutlich in Betrieben, die über mehrere Jahre betroffen waren und vor allem in einem Jahr auffallend viele Fälle hatten. In manchen Betrieben war die maximale Inzidenz für das Jahr mit den meisten BNP-Fällen annähernd doppelt so hoch wie die Inzidenz über die Jahre hinweg betrachtet. Beispiele werden in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Vergleich der Inzidenz und der maximalen Inzidenz am Beispiel von acht Betrieben.

Betrieb	Anzahl Kühe	BNP-Gesamtanzahl	BNP-Jahre	Max. BNP-Fälle/Jahr	Inzidenz	Max. Inzidenz
1	100	6	3	4	2	4
2	40	10	2	8	12,5	20
3	30	8	3	5	8,9	16,7
4	30	9	4	4	7,5	13,3
5	50	12	5	5	4,8	10
6	100	18	6	9	3	9
7	68	6	2	5	4,4	7,4
8	60	7	4	3	2,9	5

7. Auswahl der BNP-Betriebe

Die BNP-Betriebe wurden anhand der Inzidenz in zwei Gruppen eingeteilt und wie in einer Fall-Kontroll-Studie vergleichend untersucht. Gruppe I der Betriebe mit niedriger Inzidenz und Gruppe II der Betriebe mit hoher Inzidenz. Betriebe der Gruppe I wiesen eine Inzidenz über den Gesamtzeitraum betrachtet von $\leq 6,5$ % oder aber eine maximale Inzidenz $\leq 6,5$ % in dem Jahr mit den meisten Fällen auf. Betriebe mit hoher Inzidenz waren durch Werte $> 6,5$ % definiert. Dies bezog sich entweder auf die maximale Inzidenz oder auf die Inzidenz über den gesamten Zeitraum, in dem BNP-Fälle registriert wurden. Betriebe, die lediglich einen einzigen Fall hatten, wurden immer der niedrigen Inzidenz zugeordnet, unabhängig von den Ergebnissen der Inzidenzberechnung, da ein einzelner Fall bei geringer Tieranzahl im Bestand zu einer Inzidenz $> 6,5$ % führen konnte. Die Einteilung ergab 54 Betriebe mit hoher Inzidenz und 197 Bestände mit niedriger Inzidenz. Für die Studie wurden die 50 Betriebe mit der höchsten Inzidenz und 50 zufällig ausgewählte mit niedriger Inzidenz selektiert. Landwirte, die sich bei der ersten Befragung nicht bereit erklärt hatten, an der Studie teilzunehmen, wurden ausgeschlossen (n=9).

8. Fragebogen/ Datenerhebung II

Es wurde ein Fragebogen entworfen, der nach telefonischer Rücksprache mit den Landwirten zwischen Juni und August 2011 per Post zu den teilnehmenden Betrieben versandt wurde (**Tabelle 2**). Bei Absage eines Landwirtes aus der Gruppe der niedrigen Inzidenz, wurde erneut ein Betriebsleiter der Gruppe per Zufallsprinzip ermittelt und kontaktiert. Bei Ablehnung der Teilnahme durch einen Leiter eines Betriebes mit hoher Inzidenz, wurde der Betrieb mit der nächst niedrigeren Inzidenz aus derselben Gruppe ausgewählt.

Im Fragebogen wurden zunächst allgemeine Betriebsdaten wie Anzahl der Kühe und Kalbungen, Rassen und Verkauf von Kälbern erfasst. Auf den Seiten 2 und 3 des Fragebogens hatten die Betriebsleiter umfangreiche Informationen zur Versorgung der neugeborenen Kälber, einschließlich der Versorgung der Kälber bereits bekannter BNP-Kühe, anzugeben. Veränderungen der Biestmilchversorgung, vor allem im Zusammenhang mit dem Auftreten der BNP wurden erfasst und die Verwendung der Biestmilch von BNP-Müttern abgeklärt.

Der zweite Teil der Befragung bezog sich auf die Kälbergesundheit im Bestand. Die Teilnehmer mussten die Häufigkeit typischer Kälberkrankheiten wie Durchfall, Lungenentzündung, Nabelentzündung und Trinkschwäche angeben und beurteilen, ob sich die Anzahl dieser Erkrankungsfälle, sowie die Anzahl von Totgeburten und Kümmerern seit dem ersten Auftreten von BNP im Bestand verändert hatte. Mithilfe von Aufzeichnungen im Stallbuch, Abgabebelegen und Daten, die beim Tierarzt registriert waren, sollte nach Möglichkeit die Anzahl der behandelten Kälber pro Jahr im Zeitraum von 2000 bis 2011 ermittelt werden. Darüber hinaus war die Anzahl der verendeten Kälber pro Jahr unter Verwendung der Eintragungen in der HI-Tier-Datenbank über denselben Zeitraum zu bestimmen.

Der nächste Abschnitt des Fragebogens diente der Erfassung von Informationen über durchgeführte Impfungen im Bestand. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Impfung gegen das BVD-Virus gelegt. Für die Jahre 2000 bis 2011 mussten die Impfstoffe und Termine der Grundimmunisierung und der Auffrischung angegeben werden.

Neben der BVD-Impfung wurden Impfungen gegen das BT-Virus und gegen Rinder Grippe, sowie Mutterschutzimpfungen abgefragt. Die befragten Landwirte mussten ebenfalls Angaben zum Einsatz von Vitaminen und Medikamenten machen.

Im letzten Teil der Befragung wurde jedes Kalb aufgelistet, das aufgrund klinischer Symptome der BNP zugeordnet wurde und ggf. über eine Untersuchung als BNP-Kalb bestätigt worden war. Geburtsdatum, Geschlecht und Ausgang der Erkrankung wurden angegeben, sowie die Durchführung einer Blutuntersuchung und/oder einer Sektion. Die Meldung des Falles an das PEI wurde abgefragt. Die teilnehmenden Landwirte mussten das Geburtsdatum der Mutter, die Anzahl der Kalbungen und der geborenen BNP-Kälber der einzelnen BNP-Mütter ermitteln. Der Vater der Mutter und des Kalbes wurde erfragt.

Tabelle 2: Übersicht des Inhaltes des Fragebogens für BNP-Betriebe mit hoher und niedriger Inzidenz.

Parameter	Beschreibung
Abschnitt I	
Allgemeine Betriebsinformation	Tierzah, Rasse, durchschnittliche Gesamtanzahl der Kalbungen im Betrieb pro Jahr, Verkauf von Kälbern, betreuender Tierarzt
Abschnitt II	
Versorgung neugeborener Kälber	Erstkolostrum, Biestmilch, Mischkolostrum, Versorgung nach Biestmilchphase
Veränderungen der Biestmilchversorgung	Art der Veränderung, Grund, Zeitpunkt, Auswirkungen
Versorgung der Kälber von BNP-Kühen	Biestmilch, Mischkolostrum, Ersatzpräparate, Verwendung der BNP-Biestmilch
Abschnitt III	
Kälbergesundheit I	Häufigkeit typischer Kälberkrankheiten, Totgeburten,

	Kümmerner
Kälbergesundheit II	behandelte & verendete Kälber pro Jahr im Zeitraum 2000 bis 2011, Veränderungen im Management
Abschnitt IV	
BVD-Impfung	Grund für Impfung, Alter bei Erstimpfung, Impfstoffe und Impfdaten der Grundimmunisierung und Auffrischung im Zeitraum 2000 bis 2011
Weitere Impfungen	Mutterschutz, Blauzunge, Rinder Grippe
Medikamente	Vitamin E/ Selen, Halofuginon
Abschnitt V	
BNP-Kälber	Identität, Geburtsdatum, Geschlecht, Bestätigung der BNP, Meldung beim PEI, Verlauf, Vater
Mütter der BNP-Kälber	Identität, Geburtsdatum, Kalbungen, Anzahl Bluterkälber, Vater

9. Dateneingabe und statistische Analyse

Die erhobenen Daten aller Betriebe wurden in eine Microsoft Access® Datenbank (Microsoft Inc., USA) eingegeben und anschließend mit den Programmen Access und Excel (Microsoft Inc, USA), SPSS (Version 19, SPSS Inc., Chicago, IL, USA), und Statcalc (EpiInfo, CDC, Atlanta, USA) ausgewertet.

Kontinuierliche Daten (z.B. Anzahl Rinder pro Betrieb) wurden visuell mittels Boxplots und PP-Plots auf Normalverteilung untersucht. Bei nicht-normalverteilten Daten wurden diese mit ihren Medianen und dem ersten und dritten Quartil der Verteilung beschrieben. Vergleichende Auswertungen der kontinuierlichen Daten zwischen den Betrieben mit hoher und solchen mit niedriger Inzidenz wurden mittels nicht-parametrischem Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Kategorische Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test zwischen den zwei Gruppen (hohe und niedrige Inzidenz) verglichen. Falls ein erwarteter Wert im Chi-Quadrat-Test unter 5 lag, wurde der Fisher's Exact Test angewandt. Für Vergleiche zwischen Behandlungen und Kälberverlusten vor und nach dem Auftreten von BNP wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben angewandt.

Als Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt. P-Werte zwischen 0,05 und 0,1 wurden als tendenziell signifikant bewertet.

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse aus der ersten Befragung

Für die Studie wurden zu Beginn 253 Landwirte aus Betrieben mit BNP interviewt. Der Großteil der dabei erhobenen Daten war für die Berechnung der Inzidenz ausschlaggebend und wurde deshalb im Abschnitt Material und Methoden aufgeführt. Auf die Ergebnisse des Datenvergleiches mit dem Paul-Ehrlich-Institut und die Durchführung von BVD- und Mutterschutzimpfungen in diesen 253 Betrieben wird im Folgenden kurz eingegangen.

1.1. Datenabgleich mit dem PEI

Lediglich 473 von 1210 bei der Studie angegebenen BNP-Kälbern wurden über den Pharmakovigilanz-Meldebogen an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet. Es stellte sich heraus, dass 57 % (144/253) der Bestände dem Institut nicht als BNP-Betriebe gemeldet worden waren.

61 % (117/193) der befragten BNP-Betriebe aus Bayern waren nicht beim PEI registriert. Von 784 BNP-Kälbern aus 193 bayrischen Betrieben wurden 252 (32 %) an das PEI gemeldet. Zehn der zwölf teilnehmenden Betriebe aus Baden-Württemberg hatten zumindest einen Teil der Fälle an das PEI weitergeleitet, jedoch nur 23 von 48 befragten BNP-Betrieben aus den Bundesländern Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Hessen, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen und Brandenburg.

1.2. Impfregime

BVD-Impfung: Von 253 Betrieben wurde zum Zeitpunkt der Befragung in 134 gegen das BVD-Virus geimpft. In acht Beständen war noch nie geimpft worden und fünf Landwirte konnten keinerlei Angaben zur BVD-Impfung machen. 106 der befragten Landwirte gaben an, mit der BVD-Impfung aufgehört zu haben. Zwei von diesen impften bereits seit 2002 bzw. 2003 nicht mehr, zwei hatten 2006 das letzte Mal geimpft und vier weitere im Jahr 2007. 21 der Betriebsleiter ließen im Jahr 2008 zum letzten Mal die Tiere gegen BVD impfen, 59 ein Jahr später und 14 im Jahr 2010. Bei Vieren war der Zeitpunkt der letzten Impfung nicht mehr bekannt.

Der Impfstatus in den beiden Inzidenzgruppen wird in **Tabelle 3** dargestellt. Beim Vergleich stellte sich heraus, dass ein statistisch signifikant höherer Anteil der Betriebsleiter aus der Gruppe der hohen Inzidenz aufgehört hatte, gegen BVD zu impfen ($p < 0,001$).

Tabelle 3: Durchführung von Mutterschutz- und BVD-Impfung in 251 befragten BNP-Betrieben zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2011). Nicht aufgeführt: Zwei Betriebe, die aufgrund des Fehlens von Informationen keiner Inzidenzgruppe zugeordnet werden konnten.

Mutterschutz-Impfung	impfen noch	impfen nicht mehr	noch nie geimpft	unklar
<i>Hohe Inzidenz</i>	26/54	11/54	16/54	1/54
<i>Niedrige Inzidenz</i>	92/197	33/197	63/197	9/197
p-Wert	0,83			
BVD-Impfung				
<i>Hohe Inzidenz</i>	17/54	36/54	0/54	1/54
<i>Niedrige Inzidenz</i>	115/197	70/197	8/197	4/197
p-Wert	<0,001			

Gründe für Veränderungen des Impfregimes: 54 % (57/106) der Betriebsleiter führten aufgrund des Auftretens der BNP die BVD-Impfung nicht weiter. Es hatte ein tendenziell höherer Anteil der Landwirte aus Betrieben mit hoher Inzidenz (24/36) im Vergleich zu Landwirten aus der niedrigen Inzidenzgruppe (33/70) aufgrund der BNP die BVD-Impfung eingestellt ($p=0,06$). 21 % der Landwirte nannten keinen bestimmten Grund und 14 % hörten angesichts der 2011 eingeführten BVD-VO auf, die Tiere gegen BVD zu impfen. Die übrigen 12 % führten die Impfung entweder aus Kostengründen nicht weiter, infolge von Verkaltungen nach Impfungen, da der Betrieb den Status „BVD-frei“ erreicht hatte, der landwirtschaftliche Betrieb aufgegeben wurde oder die Landwirte grundsätzlich eine negative Einstellung gegenüber Schutzimpfungen aufwiesen.

Mutterschutzimpfung: 119 (47 %) von 253 befragten Betriebsleiter gaben bei der telefonischen Datenerhebung an, eine Mutterschutzimpfung im Bestand durchführen zu lassen. 44 Landwirte hatten damit aufgehört, und 80 sagten aus, nie eine Mutterschutzimpfung durchgeführt zu haben. Bei zehn Betrieben war der Impfstatus nicht bekannt.

Von 44 Betrieben, die keine Mutterschutzimpfung mehr durchführen ließen, hatten 26 auch aufgehört, gegen BVD impfen zu lassen, von denen wiederum 19 aufgrund des Auftretens der BNP die BVD-Impfung eingestellt hatten.

2. Ergebnisse der Auswertung des Fragebogens

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Auswertung des Fragebogens, der von ausgewählten Landwirten aus Betrieben mit hoher und niedriger Inzidenz beantwortet wurde, aufgeführt.

2.1. An der zweiten Befragung teilnehmende Betriebe

Betriebe mit hoher Inzidenz: Von 54 Beständen mit einer Inzidenz von > 6,5 % wurden zwei aufgrund des Fehlens von Kooperationsbereitschaft und einer, der seinen landwirtschaftlichen Betrieb aufgegeben hatte, von der Studie ausgeschlossen. Sieben Landwirte lehnten die Teilnahme an der Studie mit Beantwortung des Fragebogens trotz Zusage bei der ersten Befragung ab und weitere neun Betriebsleiter entschieden sich, nach vorheriger Zusage und Erhalt des Fragebogens, gegen die Teilnahme. Zwei dieser Landwirte entschieden sich aufgrund des Umfangs des Fragebogens gegen die Teilnahme, fünf aus Zeitmangel und zwei aus persönlichen Gründen. Infolgedessen konnten die Daten von 35 Betrieben mit hoher Inzidenz ausgewertet werden.

Betriebe mit niedriger Inzidenz: Insgesamt 71 Betriebsleiter wurden bezüglich der Teilnahme kontaktiert. Zwölf davon entschieden sich aus unbekannten Gründen bereits bei der Anfrage gegen die Teilnahme an der Studie, zehn weitere beschlossen nach Empfang des Fragebogens, sich nicht an der Studie zu beteiligen. Vier der zuletzt genannten Betriebsleiter gaben als Grund den Umfang des Fragebogens an, fünf Zeitmangel und einer persönliche Gründe. Insgesamt 49 Betriebe mit niedriger Inzidenz wurden in die Auswertung einbezogen.

Geographische Lage (Abbildung 7): 72 der teilnehmenden Betriebe stammen aus Bayern, wobei es sich bei 44 um Betriebe mit niedriger Inzidenz, bei den übrigen 28 um Bestände mit hoher Inzidenz handelt. Vier Betriebsleiter aus Nordrhein-Westfalen, davon drei in der Gruppe der hohen Inzidenz, haben an der Studie teilgenommen, sowie drei aus Baden-Württemberg (hohe Inzidenz).

Aus den Bundesländern Rheinland-Pfalz, Hessen und Schleswig-Holstein stammen drei (zwei mit niedriger Inzidenz, einer mit hoher Inzidenz) bzw. jeweils ein Betrieb mit niedriger Inzidenz.

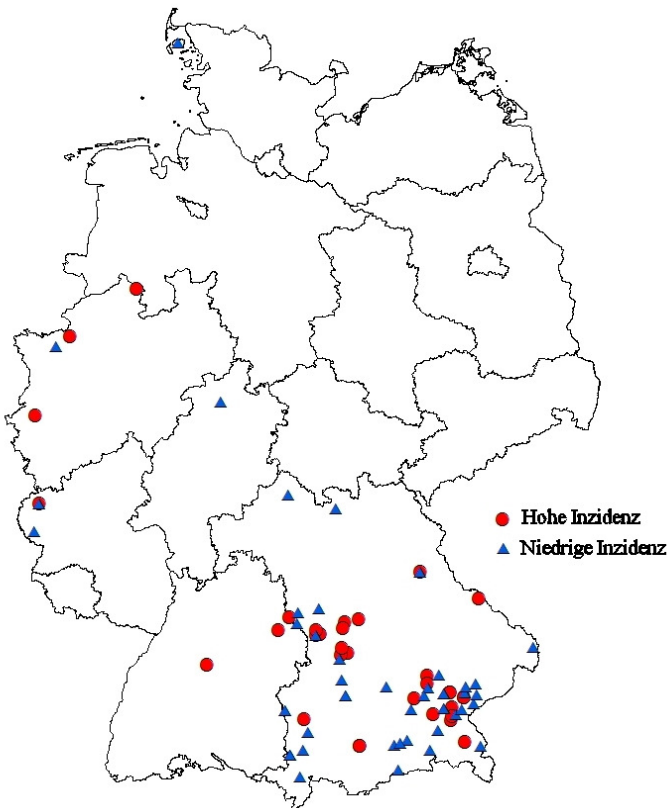


Abbildung 7: Geographische Lage der 84 teilnehmenden BNP-Betriebe mit hoher ($n=35$) und niedriger Inzidenz ($n=49$).

2.2. Betriebsdaten

2.2.1. Betriebsgröße

Die Größe der Betriebe in der Gruppe der hohen Inzidenz variierte zwischen 15 und 165 Kühen. Die Betriebsleiter der Bestände mit niedriger Inzidenz hielten zwischen 13 und 120 Milchkühen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Betriebsgröße zwischen Betrieben mit hoher und solchen mit niedriger Inzidenz ($p=0,21$). Der Median der Gruppe „hohe Inzidenz“ lag bei 41 Kühen (1. Quartil: 30 – 3. Quartil: 72), der Median der Gruppe „niedrige Inzidenz“ bei 50 Kühen (1. Quartil: 37,5 – 3. Quartil: 75).

2.2.2. Verkauf von Kälbern

Der Anteil der Kälber, die verkauft wurden, war in Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz im Vergleich zur Gruppe mit hoher Inzidenz tendenziell höher ($p=0,06$). Bezüglich des Alters der verkauften Kälber unterschieden sich die beiden Inzidenzgruppen statistisch nicht signifikant voneinander (**Tabelle 4**). Elf der Landwirte aus der Gruppe der niedrigen Inzidenz und drei Betriebsleiter aus der anderen Inzidenzgruppe gaben an, Kälber bereits im ersten Lebensmonat zu verkaufen. In zehn der Betriebe handelte es sich um Kälber der Rasse Deutsche Schwarzbunte, bei zwei um Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh, in jeweils einem um Kälber der Rasse Rotbunte bzw. Braunvieh.

Tabelle 4: Verkauf von Kälbern und Alter zum Zeitpunkt des Verkaufes in 35 Betrieben mit hoher und 49 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz.

Verkauf	ja		nein
<i>Hohe Inzidenz</i>	25/35		10/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	43/49		6/49
p-Wert	0,06		
Alter	≤ 4 Wochen	>4-6 Wochen	> 6 Wochen
<i>Hohe Inzidenz</i>	3/25	12/25	10/25
<i>Niedrige Inzidenz</i>	11/43	14/43	18/43
p-Wert	0,30		

2.2.3. Kolostrumversorgung neugeborener Kälber

In **Tabelle 5** wird die Kolostrumversorgung der neugeborenen Kälber beider Inzidenzgruppen dargestellt. Hinsichtlich der dort aufgeführten Parameter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5: Kolostrumversorgung neugeborener Kälber in 35 Betrieben mit hoher und 49 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz (p.n. = post natum).

Zeitpunkt				
Erstkolostrum	≤ 1 h p.n.	>1-4 h p.n.	> 4-6h p.n.	
<i>Hohe Inzidenz</i>	14/35	16/35	5/35	
<i>Niedrige Inzidenz</i>	24/49	21/49	4/49	
p-Wert	0,57			
Volumen				
Erstkolostrum	≤ 1 l	>1-2 l	>2-3 l	>3 l
<i>Hohe Inzidenz</i>	0/35	23/35	8/35	4/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	3/49	28/49	12/49	6/49
p-Wert	0,49			
Kolostrumphase	2 Tage	3 Tage	4 Tage	5 Tage
<i>Hohe Inzidenz</i>	2/35	1/35	5/35	27/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	2/49	3/49	5/49	39/49
p-Wert	0,83			
Häufigkeit der Tränkung	2x/ Tag	3x/ Tag		
<i>Hohe Inzidenz</i>	19/35	16/35		
<i>Niedrige Inzidenz</i>	29/49	20/49		
p-Wert	0,65			
Volumen pro Mahlzeit	1-2 l	>2-3 l	ad libitum	
<i>Hohe Inzidenz</i>	21/35	13/35	1/35	
<i>Niedrige Inzidenz</i>	28/49	19/49	2/49	
p-Wert	0,94			

Bei der Auswertung der Verwendung des Erstgemelks stellte sich heraus, dass in Betrieben mit hoher Inzidenz das Erstgemelk statistisch signifikant häufiger aufbewahrt und über mehrere Mahlzeiten an neugeborene Kälber verfüttert wurde

als in Betrieben der niedrigen Inzidenzgruppe (19/35 und 16/49; $p=0,05$). Von den Betriebsleitern, die das Erstgemelk über mehrere Mahlzeiten verfütterten, wurde dieses in der Gruppe der hohen Inzidenz tendenziell länger eingesetzt als von Landwirten aus der Gruppe der niedrigen Inzidenz (> zwei Mahlzeiten: 14/19 und 7/16; 0,07).

Der Vergleich des Einsatzes von Mischkolostrum erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Inzidenzgruppen. In Betrieben mit hoher Inzidenz kam Mischkolostrum häufiger zum Einsatz als in Betrieben mit niedriger Inzidenz (9/35 und 4/49; $p=0,03$). Betriebe, die Mischkolostrum einsetzten, hatten ein höheres Risiko eine hohe Inzidenz aufzuweisen als solche, die kein Mischkolostrum verfütterten (OR=3,89; 95 % KI: 0,96-16,93).

Postkolostrale Phase: In beiden Inzidenzgruppen erhielten die meisten Kälber nach der Versorgung mit Kolostrum Vollmilch. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Inzidenzgruppen entstand dadurch, dass sechs der 35 Betriebe mit hoher Inzidenz und lediglich ein Bestand aus der Gruppe der niedrigen Inzidenz bei der postkolostralen Versorgung sowohl den Einsatz von Milchaustauscher als auch den von Vollmilch angaben. In beiden Inzidenzgruppen gab es Betriebe, die ausschließlich Vollmilch von Kühen einsetzten, die bislang kein BNP-Kalb geboren hatten und solche Betriebe, die auch Vollmilch von BNP-Müttern verfütterten (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Postkolostrale Versorgung der Kälber in 35 Betrieben mit hoher und 49 Betrieben mit niedriger Inzidenz (MAT=Milchaustauscher).

Versorgung	Vollmilch	MAT	Vollmilch oder MAT
Hohe Inzidenz	25/35	4/35	6/35
Niedrige Inzidenz	36/49	12/49	1/49
p-Wert	0,02		
Quelle der Vollmilch	Nicht-BNP-Mütter	BNP-& Nicht-BNP-Mütter	
Hohe Inzidenz	13/31	18/31	
Niedrige Inzidenz	10/37	27/37	
p-Wert	0,20		

2.3. BNP-Kälber

2.3.1. Anzahl der BNP-Kälber

84 Betriebsleiter registrierten zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.08.2011 insgesamt 521 Fälle von Boviner Neonataler Panzytopenie. 370 Fälle stammten aus 35 Betrieben mit hoher Inzidenz, 151 aus 49 Betrieben mit niedriger Inzidenz.

Verteilung (Abbildung 8): In den Jahren 2005 und 2006 wurde lediglich jeweils ein BNP-Fall in zwei verschiedenen Betrieben dokumentiert. 2007 verzeichneten insgesamt acht Betriebsleiter (einer der Gruppe „niedrige Inzidenz“, sieben aus der Gruppe „hohe Inzidenz“) 13 Fälle von BNP. 103 BNP-Fälle aus dem Jahr 2008 stammten aus 21 Betrieben mit hoher und 13 mit niedriger Inzidenz. Mit 203 BNP-Kälbern (39 %) aus 33 Betrieben mit hoher und 36 mit niedriger Inzidenz war 2009 das Jahr mit den meisten Fällen von BNP. 2010 sank die Fallzahl auf 140 in 27 Betrieben aus der Gruppe der „hohen Inzidenz“ und 26 der Gruppe „niedrige Inzidenz“. 17 Betriebsleiter aus Beständen mit hoher Inzidenz und 19 aus Beständen mit niedriger Inzidenz beobachteten im Zeitraum 01.01.11 bis 31.08.11 insgesamt 56 BNP-Fälle.

Die Fallverteilung zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.08.2011, sowie die Anzahl der Kühe mit dem ersten BNP-Fall werden in **Abbildung 8** dargestellt.

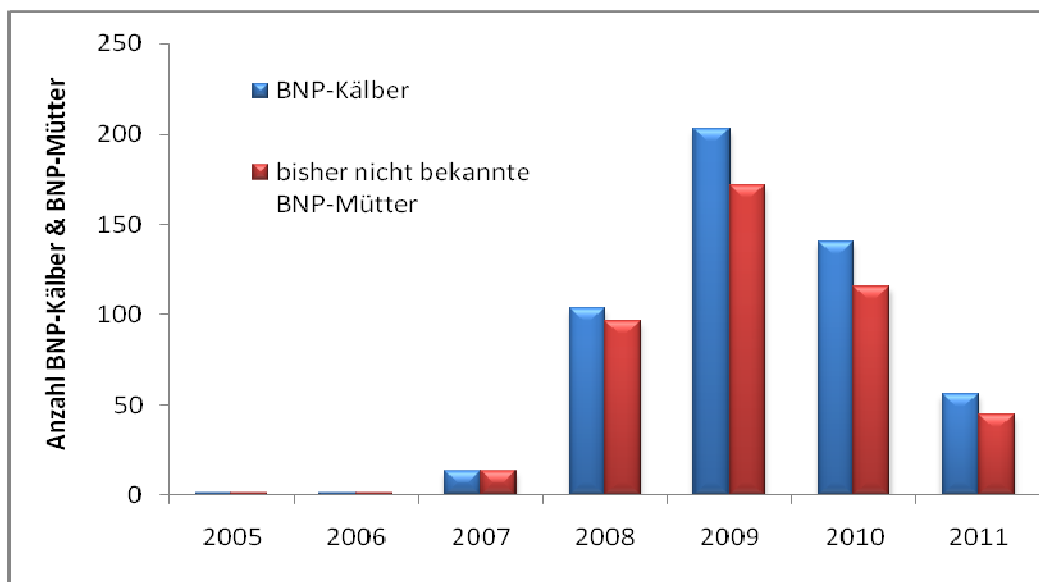


Abbildung 8: Anzahl der BNP-Kälber und der "neuen" BNP-Mütter pro Jahr zwischen dem 01.01.2005 und 31.08.2011 in 35 Betrieben mit hoher und 49 Beständen mit niedriger BNP-Inzidenz.

Anteil der untersuchten BNP-Fälle (Abbildung 9): Die ersten bestätigten Fälle stammten aus dem Jahr 2007 (n=4). Im Jahr 2008 wurde die Hälfte der beobachteten BNP-Fälle durch eine Blutuntersuchung und/oder eine Sektion bestätigt. 2009 und 2010 wurden 66 % bzw. 56 % der Fälle durch eine Untersuchung der BNP zugeordnet. Von 56 BNP-Kälbern aus dem Jahr 2011 wurde in 31 Fällen eine Untersuchung durchgeführt.

Der Anteil der untersuchten BNP-Fälle unterschied sich zwischen Betrieben mit hoher und solchen mit niedriger Inzidenz nicht ($p=0,14$).

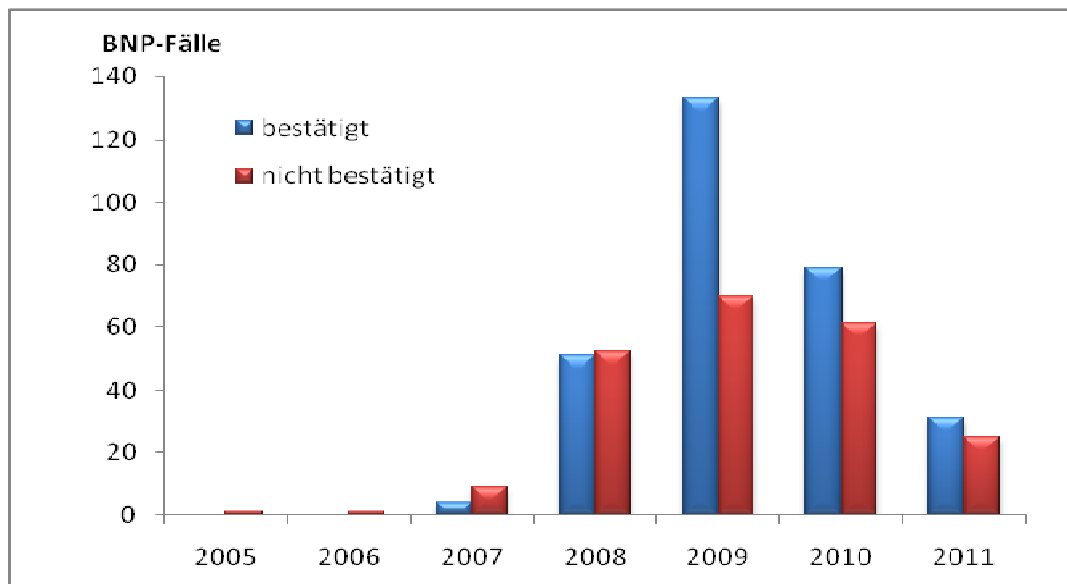


Abbildung 9: Anzahl der untersuchten und nicht untersuchten BNP-Fälle in 84 Betrieben aus Deutschland im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.08.2011. Nicht abgebildet: Vier Kälber aus zwei Betrieben mit hoher Inzidenz, deren Geburtsjahr nicht bekannt war.

Art der Untersuchung (Abbildung 10): Während 2008 noch annähernd gleich viele BNP-Fälle per Blutuntersuchung (n=29) wie durch eine Sektion (n=30) abgeklärt wurden, nahm in den darauffolgenden Jahren die Häufigkeit der pathologischen Untersuchung verendeter BNP-Fälle zu. 2009 erhielten 43 % der untersuchten Fälle die Bestätigung durch die Untersuchung von Blutproben, 2010 waren es 21 von 79, die ausschließlich über das Blutbild diagnostiziert wurden, 2011 acht von 31.

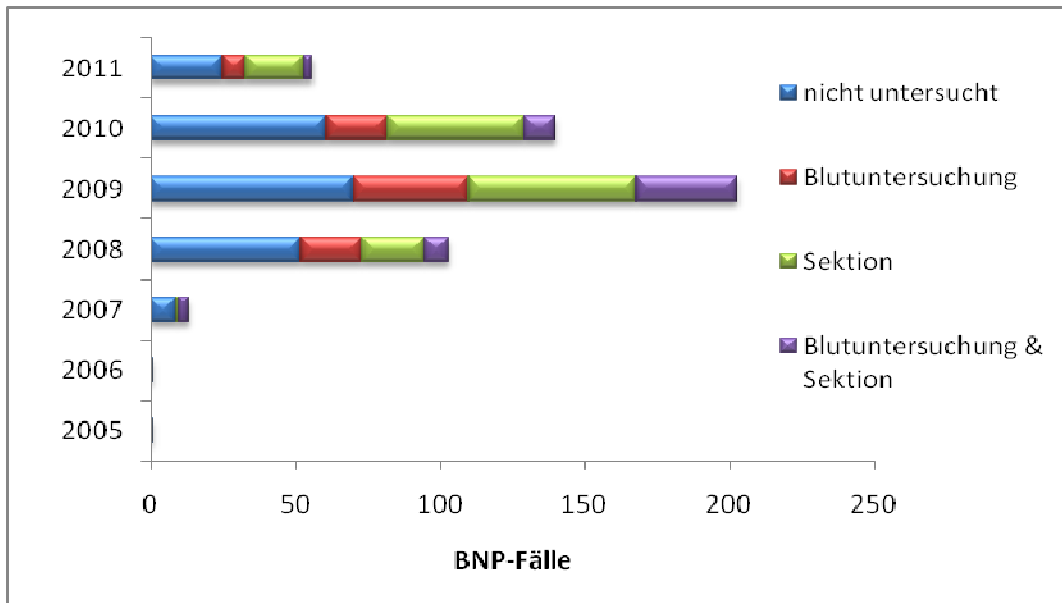


Abbildung 10: Art der Untersuchung der BNP-Fälle (n=517) in 84 BNP-Betrieben im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.08.2011.

Anteil der überlebenden BNP-Kälber: Von 521 BNP-Fällen aus 84 Betrieben überlebten insgesamt 45 Kälber (8,6 %) die Erkrankung. Bei 26 dieser Kälber handelte es sich um bestätigte BNP-Fälle, die restlichen Kälber wurden nicht durch eine Untersuchung abgeklärt. 21 der überlebenden Kälber waren männlichen, 23 weiblichen Geschlechts. Bei einem war das Geschlecht nicht mehr bekannt. Fünf der Tiere entwickelten sich laut Angaben der Landwirte schlechter im Vergleich zu Artgenossen. 20 der überlebenden Tiere befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung noch im Bestand. Von 18 weiblichen Tieren waren elf trächtig, fünf hatten bereits einmal gekalbt, eine Kuh bereits ein zweites Mal. Alle Nachkommen der überlebenden Tiere waren gesund. Der Anteil der überlebenden BNP-Kälber in den Jahren 2008 bis 2010 lag zwischen 8 und 10 % (**Abbildung 11**).

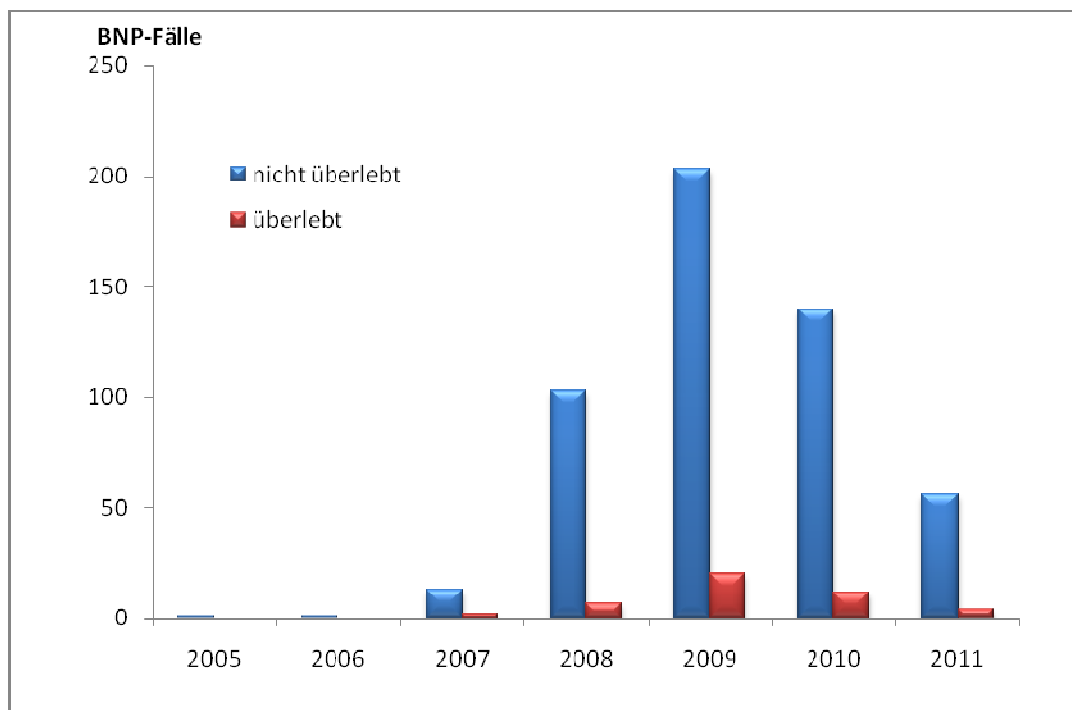


Abbildung 11: Anzahl der BNP-Kälber mit letalem ($n=476$) und nicht letalem Verlauf ($n=45$) in 84 BNP-Betrieben zwischen 01.01.2005 und 31.08.2011.

2.3.2. Rasse

Bei 384 BNP-Fällen (74 %) handelte es sich um Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh. 96 BNP-Kälber gehörten der Rasse Deutsche Schwarzbunte an, 22 der Rasse Rotbunte und 13 der Rasse Braunvieh. Fünf der BNP-Kälber waren Kreuzungen und eines stammte aus einer Limousinherde.

2.3.3. Geschlecht

Beide Geschlechter waren annähernd gleich häufig von BNP betroffen. 230 der 521 BNP-Kälber waren männlichen, 238 weiblichen Geschlechts. Von 53 BNP-Kälbern war das Geschlecht nicht mehr bekannt.

2.4. BNP-Mütter

2.4.1. Anzahl der BNP-Mütter pro Betrieb

In 35 Betrieben, die der Gruppe der hohen Inzidenz zugeordnet wurden, waren bis zum Zeitpunkt der Studie zwischen zwei und 24 BNP-Mütter pro Betrieb registriert worden.

Die Betriebsleiter aus Beständen mit niedriger Inzidenz erfassten jeweils zwischen einer und neun BNP-Mütter. 23 von ihnen hatten lediglich eine einzige BNP-Mutter verzeichnet.

Da die Berechnung der Inzidenz unter anderem auf der Anzahl der Kühe beruht, kann dieselbe Anzahl an BNP-Kälbern je nach Betriebsgröße eine hohe oder eine niedrige Inzidenz bedeuten.

Der Anteil der BNP-Mütter betrug in Betrieben mit niedriger Inzidenz zwischen ein und 16 %, in Beständen mit hoher Inzidenz zwischen sieben und 40 %.

In **Abbildung 12** wird die Anzahl der BNP-Mütter pro Betrieb veranschaulicht.

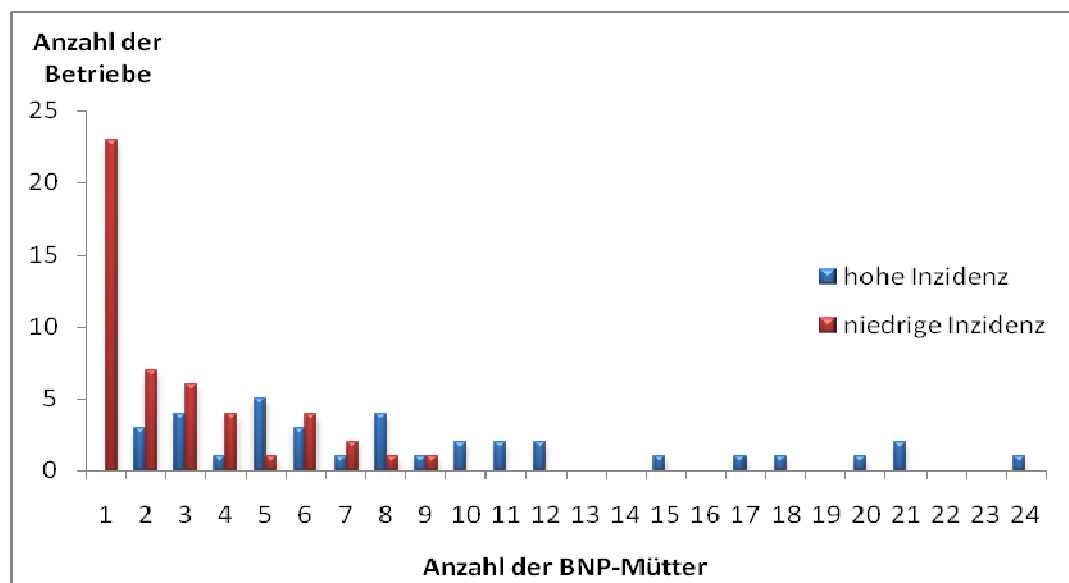


Abbildung 12: Anzahl der BNP-Mütter pro Betrieb in 35 Betrieben mit hoher und 49 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz.

2.4.2. Anzahl der BNP-Kälber pro BNP-Mutter

521 BNP-Kälber wurden in 84 Betrieben von 446 verschiedenen Kühen geboren. Bei drei BNP-Müttern konnte ein Landwirt keinerlei Angaben mehr machen, so dass diese nicht in die detaillierte Auswertung einbezogen werden konnten.

Gruppe „hohe Inzidenz“: 260 Kühe (83 %) gebaren lediglich ein BNP-Kalb. Von 49 Kühen, die zwei BNP-Kälber zur Welt gebracht hatten, hatten sechs Kühe Zwillinge, die beide an BNP erkrankten. Bei 35 Kühe, die zwei BNP-Kälber hatten, kamen die einzelnen BNP-Kälber in aufeinanderfolgenden Jahren zur Welt, bei sechs Kühen mit einem Abstand von zwei Jahren und bei zwei Kühen mit einem Abstand von drei Jahren. Drei BNP-Fälle von einer Kuh wurden in drei Betrieben beobachtet, wobei in einem Fall Zwillinge betroffen waren. Drei Jahre später hatte die Mutter der BNP-Zwillinge wieder ein BNP-Kalb.

Gruppe „niedrige Inzidenz“: Bei 112 Kühen (86 %) wurde ein BNP-Kalb beobachtet. 18 Kühe aus zwölf Betrieben brachten zwei BNP-Kälber zur Welt, von denen zehn Zwillinge waren, die beide an BNP erkrankten. Der Abstand zwischen den Fällen betrug ein Jahr (n=9), zwei Jahre (n= 3) oder drei Jahre (n=1). Eine Kuh gebar zwei Jahre nach dem ersten BNP-Fall Zwillinge, die beide an BNP erkrankten.

Die Anzahl der BNP-Kälber pro BNP-Mutter ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Inzidenzgruppen ($p=0,85$).

2.4.3. Laktationsnummer

Der größte Teil der BNP-Kälber wurde in beiden Inzidenzgruppen bei einer der ersten vier Kalbungen geboren (hohe Inzidenz: 88 %, niedrige Inzidenz: 82 %). 16 % der BNP-Mütter waren Färsen. Sowohl in der Gruppe der hohen Inzidenz als auch in der Gruppe mit niedriger Inzidenz handelte es sich bei den meisten BNP-Müttern um Zweit- (25 %) oder Drittgebärende (27 %). 18 % waren Viertgebärende. BNP-Kälber ab der fünften Trächtigkeit waren eine Seltenheit (12 %). Bei 2 % war die Laktationsnummer nicht bekannt. Der Anteil der in den einzelnen Laktationsnummern betroffenen Kühe wurde nicht ermittelt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Inzidenzgruppen bezüglich der Laktationsnummer bestand nicht ($p=0,43$).

2.4.4. Abgänge

Gruppe „hohe Inzidenz“: Von 315 BNP-Müttern befanden sich bei der Datenerhebung 181 (58 %) nicht mehr im Bestand. Pro Bestand wurden aufgrund der BNP zwischen einer und 15 Kühe verkauft/geschlachtet. Zwei Betriebsleiter hatten alle BNP-Mütter aus der Herde entfernt. In den übrigen Beständen standen noch zwischen ein und 13 BNP-Mütter.

Gruppe „niedrige Inzidenz“: Von 131 BNP-Müttern aus 49 Beständen wurden 70 aus der Herde eliminiert. Bis zu fünf Kühe wurden pro Bestand entfernt. 19 Betriebe beherbergten seitdem keine BNP-Mutter mehr. In den übrigen Beständen befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung zwischen ein und sieben BNP-Mütter.

Hinsichtlich des Anteils der aus den Beständen entfernten BNP-Mütter ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Betrieben mit hoher und solcher mit niedriger Inzidenz ($p=0,44$). Allerdings existierten zum Zeitpunkt der Befragung relativ mehr Betriebe mit niedriger Inzidenz, in denen alle BNP-Mütter entfernt worden waren ($p=0,001$).

2.5. Änderungen im Biestmilchmanagement

2.5.1. Einführung einer Veränderung

Dreißig der 35 Betriebe mit hoher Inzidenz hatten aufgrund der BNP eine Änderung im Biestmilchmanagement eingeführt. Dagegen nur 19 der 49 Betriebe mit niedriger Inzidenz ($p < 0,001$).

In drei der Betriebe mit hoher Inzidenz, in denen die Biestmilchversorgung nicht verändert worden war, waren zum Zeitpunkt der Befragung bereits alle BNP-Mütter aus dem Bestand entfernt worden. In den restlichen zwei Betrieben wurde von zwei BNP-Müttern jeweils eine entfernt.

In der Gruppe der niedrigen Inzidenz hatten 16 Betriebsleiter, die keine Veränderung im Biestmilchmanagement eingeführt hatten, alle BNP-Mütter aus der Herde ausgesondert.

2.5.2. Art und Zeitpunkt der Veränderung

Gruppe „hohe Inzidenz“: 29 Betriebsleiter hatten die Biestmilchversorgung neugeborener Kälber dahingehend verändert, dass Kälber von bereits bekannten BNP-Müttern mit der Biestmilch anderer Kühe aus dem Bestand versorgt wurden, die bislang kein BNP-Kalb geboren hatten. In sieben der Betriebe, wurden ausschließlich Spenderkühe herangezogen, die nie mit dem BVD-Impfstoff PregSure® BVD vakziniert worden waren. 18 Betriebsleiter setzten sowohl das Kolostrum von nicht geimpften als auch von geimpften Kühen ein. In drei Beständen stammte die Biestmilch in jedem Fall von mit PregSure® BVD geimpften Spendertieren. Sechs der Landwirte setzten Mischkolostrum ein, das von mit PregSure® BVD geimpften und nicht geimpften Kühen stammte. In einem Betrieb wurde ausschließlich Mischkolostrum von Kühen verwendet, die nie mit PregSure® BVD geimpft worden waren. Drei der Landwirte organisierten vorübergehend Biestmilch aus einem anderen Bestand, bis im eigenen Betrieb Kolostrum von Kühen verfügbar wurde, die nie mit PregSure® BVD geimpft worden waren. Ein Betriebsleiter aus einem Bestand mit zwanzig Kühen, in dem zwischen 2007 und 2011 insgesamt neun BNP-Fälle von acht unterschiedlichen Kühen auftraten, versorgte die Nachkommen der BNP-Mütter ausschließlich mit Kolostrum aus einem anderen Bestand, selbst nachdem er sich im Laufe der Zeit von sechs BNP-Müttern getrennt hatte. Betriebsleiter (n=4), die Biestmilch aus einem anderen Bestand einsetzten, wählten Betriebe aus, die zumindest noch kein BNP-Kalb in der Vergangenheit hatten (n=1) und in denen keine BVD-Impfung durchgeführt worden war (n=3). Ein weiterer Landwirt setzte anstatt der Biestmilch der Mutter ein Kolostrumersatzpräparat ein, wenn im gleichen Zeitraum keine andere Kuh gekalbt hatte. Die ersten Veränderungen hinsichtlich der Biestmilchversorgung von Kälbern bereits bekannter BNP-Mütter, wurden im Jahr 2009 eingeführt (4/30), die meisten Betriebsleiter begannen damit 2010 (23/30), einige wenige erst 2011 (3/30).

Gruppe „niedrige Inzidenz“: In Betrieben, die eine Veränderung im Biestmilchmanagement aufwiesen, versorgten 18 Landwirte die Nachkommen von Kühen, die in der Vergangenheit mindestens ein BNP-Kalb geboren hatten, mit Biestmilch anderer Kühe aus dem eigenen Bestand. Als Kolostrum-Spenderkühe dienten entweder sowohl PregSure® BVD geimpfte als auch nicht PregSure® BVD geimpfte Tiere (n= 13), nur PregSure® BVD geimpfte (n=2)

oder ausschließlich nicht PregSure® BVD geimpfte Kühe (n=3). Zwei der Landwirte verfütterten Mischkolostrum, das bei einem auch Biestmilch von mit PregSure® BVD vakzinierten Tieren enthielt. Einer dieser Betriebsleiter setzte ein Kolostrumersatzpräparat ein, wenn keine Biestmilch anderer Kühe zur Verfügung stand. In einem Bestand wurden die Kälber bekannter BNP-Mütter ausschließlich mit einem Kolostrumersatzpräparat versorgt. Der Zeitpunkt der Einführung dieser Veränderung lag in drei Betrieben im Jahr 2009, bei zwölf im Jahr 2010 und bei vier im Jahr 2011.

2.6. Einsatz des BNP-Kolostrums

Gruppe „hohe Inzidenz“: In 25 Betrieben wurde die Biestmilch der BNP-Mütter entsorgt. Zwei Betriebsleiter verfütterten diese weiterhin an die Kälber der Mütter, zwei ausschließlich an ältere Kälber aus dem Bestand. In zwei Betrieben wurde die BNP-Biestmilch der ersten beiden Tage verworfen und im Anschluss daran an ältere Kälber bzw. an das Kalb der Mutter verfüttert. Ein weiterer Landwirt entsorgte lediglich das Kolostrum der ersten zwölf Stunden, bevor er die weitere Biestmilch dem Kalb anbot.

Gruppe „niedrige Inzidenz“: In den Betrieben, in denen nicht alle BNP-Mütter entfernt worden waren, wurde das BNP-Kolostrum in 13 Fällen an das eigene Kalb der Kuh verfüttert, in einem zusätzlich an andere Kälber, die im gleichen Zeitraum geboren wurden. 14 Landwirte entsorgten die Biestmilch der bekannten BNP-Mütter, zwei verwarfen lediglich das Erstgemelk und vier Betriebsleiter versorgten ältere Kälber mit dem Kolostrum der BNP-Mütter.

Hinsichtlich des Anteils der Landwirte, der Kolostrum entsorgte, bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Betrieben mit hoher und solchen mit niedriger BNP-Inzidenz ($p=0,004$).

2.7. Effekte in Betrieben ohne Veränderungen im Kolostrummanagement

Die nachfolgenden Kälber der zwei BNP-Mütter, die aus Betrieben mit hoher Inzidenz ohne Veränderungen der Kolostrumversorgung stammten, erkrankten nicht an klinischer BNP.

In der Gruppe mit niedriger Inzidenz blieben in acht Betrieben weitere BNP-Kälber von bekannten BNP-Müttern aus, obwohl die Kälber mit der Biestmilch der eigenen Mutter versorgt worden waren. Bei Kälbern von vier BNP-Müttern verzeichneten die Landwirte jedoch erneut Fälle von BNP, nachdem sie mit dem Kolostrum der eigenen Mutter getränkt worden waren. In einem Betrieb hatte die einzige BNP-Mutter noch kein weiteres Mal gekalbt, in einem weiteren verstarb das nachfolgende Kalb einer BNP-Mutter bereits ein Tag nach der Geburt, so dass keine Aussage bezüglich erneuten Auftretens von BNP gemacht werden konnte.

2.8. Effekte in Betrieben mit Veränderungen im Kolostrummanagement

Gruppe "hohe Inzidenz": Von 30 Landwirten, die eine Veränderung der Versorgung der Neugeborenen von BNP-Müttern eingeführt hatten, verzeichneten acht keine weiteren Fälle von BNP mehr, 22 dagegen hatten erneut Kälber, die an BNP erkrankten. Dabei handelte es sich bei 19 Betrieben um BNP-Kälber von Kühen, die bislang noch kein an BNP erkranktes Kalb geboren hatten, in zwei Beständen waren es sowohl bereits bekannte als auch noch nicht bekannte BNP-Mütter, die nach Einführung der Veränderung ein BNP-Kalb zur Welt gebracht hatten. Einer der beiden Landwirte gab an, für die Versorgung der Nachkommen von BNP-Müttern Mischkolostrum von nicht PregSure® BVD geimpften Kühen aus dem eigenen Betrieb einzusetzen. 2009 und 2010 beobachtete dieser Landwirt erneut BNP-Kälber bereits bekannter BNP-Mütter, obwohl deren Kolostrum nicht mehr verfüttert wurde. Dieser Bestand war 2008 das letzte Mal mit PregSure® BVD vakziniert worden. Der andere Landwirt sagte aus, dass nachfolgende Kälber bekannter BNP-Mütter je nach Angebot mit Kolostrum von einer nicht mit PregSure® BVD geimpften oder einer mit PregSure® BVD geimpften Kuh ohne BNP-Kälber in der Vergangenheit versorgt wurden. 2010 beobachtete er ein BNP-Kalb einer bereits registrierten BNP-Mutter, obwohl dieses Kalb mit Kolostrum einer anderen Kuh dieses Bestandes versorgt wurde. Die letzte Impfung mit PregSure® BVD wurde im Jahr 2009 durchgeführt. Die anderen Landwirte, die Mischkolostrum sowohl von PregSure® BVD geimpften als auch von nicht damit

geimpften Kühen einsetzten, beobachteten weitere BNP-Fälle nur von bisher nicht bekannten BNP-Müttern. In einem weiteren Bestand, in dem BNP-Kolostrum entsorgt wurde kalbte eine BNP-Mutter unbeobachtet und somit konnte das Kalb Biestmilch seiner Mutter aufnehmen. Einige Tage später erkrankte es an BNP.

Einer der Landwirte, die Kolostrum aus einem anderen Bestand bezogen, beobachtete bei Kälbern, die mit dieser Biestmilch versorgt wurden, eine erhöhte Anfälligkeit für Durchfallerkrankungen. Diese Beobachtung machten zwei weitere Landwirte, von denen einer die Nachkommen von bekannten BNP-Müttern mit dem Kolostrum von bestandseigenen, nicht BVD-geimpften Kühen versorgte und der andere mit einem Kolostrumersatzpräparat.

Gruppe „niedrige Inzidenz“: Elf der 19 Landwirte registrierten seit der Einführung der Veränderung keinen weiteren BNP-Fall mehr. In acht Betrieben erkrankten erneut Kälber an BNP, wobei diese in sieben Beständen von bislang nicht betroffenen Kühen stammten, in einem jedoch auch von einer bereits bekannten BNP-Mutter. In diesem Betrieb wurden die Nachkommen bereits bekannter BNP-Mütter je nach Angebot mit Kolostrum einer nie mit PregSure® BVD geimpften oder einer mit PregSure® BVD geimpften Kuh versorgt, die in der Vergangenheit noch kein BNP-Kalb hatte. Im Jahr 2010 registrierte der Landwirt dennoch ein BNP-Kalb einer bekannten BNP-Mutter. Die letzte Bestandsimpfung mit PregSure® BVD lag zwei Jahre zurück.

2.9. Kälbergesundheit

2.9.1. Häufigkeit von Erkrankungen

In **Tabelle 7** wird die Häufigkeit typischer Erkrankungen bei Kälbern \leq vier Wochen in Betrieben mit hoher und solchen mit niedriger BNP-Inzidenz dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Inzidenzgruppen festgestellt werden.

Tabelle 7: Häufigkeit typischer Kälbererkrankungen in 35 Betrieben mit hoher und 49 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz.

Durchfall	>50%	>25-50%	10-25%	<10%	0%
<i>Hohe Inzidenz</i>	2/35	13/35	14/35	6/35	0/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	4/49	14/49	22/49	9/49	0/49
p-Wert	0,86				
Nabelentzündung	>50%	>25-50%	10-25%	<10%	0%
<i>Hohe Inzidenz</i>	0/35	0/35	6/35	25/35	4/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	0/49	1/49	13/49	33/49	2/49
p-Wert	0,31				
Lungenentzündung	>50%	>25-50%	10-25%	<10%	0%
<i>Hohe Inzidenz</i>	0/35	2/35	7/35	21/35	5/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	0/49	2/49	12/49	29/49	6/49
p-Wert	0,95				
Trinkschwäche	>50%	>25-50%	10-25%	<10%	0%
<i>Hohe Inzidenz</i>	0/35	0/35	9/35	23/35	3/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	1/49	0/49	16/49	25/49	7/49
p-Wert	0,44				
Sonstige	>50%	>25-50%	10-25%	<10%	0%
<i>Hohe Inzidenz</i>	0/35	1/35	2/35	20/35	12/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	0/49	0/49	2/49	34/49	13/49
p-Wert	0,61				

Die Häufigkeit der Erkrankungen von Kälbern bis zu einem Alter von vier Wochen hatte sich seit dem ersten Auftreten von BNP in der hohen und der niedrigen Inzidenzgruppe laut Angaben von Landwirten in neun bzw. sechs Betrieben erhöht ($p=0,11$).

Die Anzahl der Totgeburten war seit dem ersten BNP-Fall in vier Betrieben mit hoher und in zwei mit niedriger Inzidenz gestiegen und unterschied sich zwischen den Inzidenzgruppen nicht statistisch signifikant voneinander ($p=0,20$).

Landwirte aus der Gruppe mit hoher Inzidenz verzeichneten seit dem BNP-Geschehen im eigenen Bestand statistisch signifikant häufiger Kümmerer als solche aus der Gruppe mit niedriger Inzidenz (6/35 und 2/49; $p=0,05$). Der prozentuale Anteil stieg in der ersten Gruppe von Null bis maximal 7,5 % vor dem ersten BNP-Kalb auf fünf bis maximal 25 % seit dem ersten Auftreten von BNP. In der Gruppe mit niedriger BNP-Inzidenz stieg der Anteil in einem Bestand von Null auf 2 %, in dem anderen von Null auf 10 %.

2.9.2. Behandlungen vor und seit Auftreten der BNP

Abbildung 13 vergleicht den Anteil behandelter Kälber (Alter ≤ 4 Wochen) vor dem Auftreten der BNP mit dem Anteil seit dem Vorkommen von BNP-Fällen in den jeweiligen Betrieben. Dabei wird der Anteil der behandelten Kälber in den Zeiträumen 2001-2005 und 2006-2010 in BNP-Betrieben mit hoher Inzidenz ($n=6$) und in Beständen mit niedriger BNP-Inzidenz ($n=13$) verglichen. Bei einem Bestand aus der Gruppe mit niedriger Inzidenz und bei fünf Beständen mit hoher Inzidenz wurden die Zeiträume 2002-2005 und 2006-2009 miteinander verglichen, da die Landwirte dieser Betriebe die Anzahl der behandelten Kälber lediglich bis in das Jahr 2002 zurückverfolgen konnten. In Betrieben mit hoher Inzidenz stieg der Anteil der behandelten Kälber seit dem Auftreten von BNP statistisch signifikant an ($p=0,005$). In der Gruppe mit niedriger BNP-Inzidenz wurde kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt ($p=0,95$).

Als Hauptursachen für die Durchführung der Behandlungen wurden in beiden Inzidenzgruppen fast ausschließlich Durchfall, Lungen- und Nabelentzündung genannt.

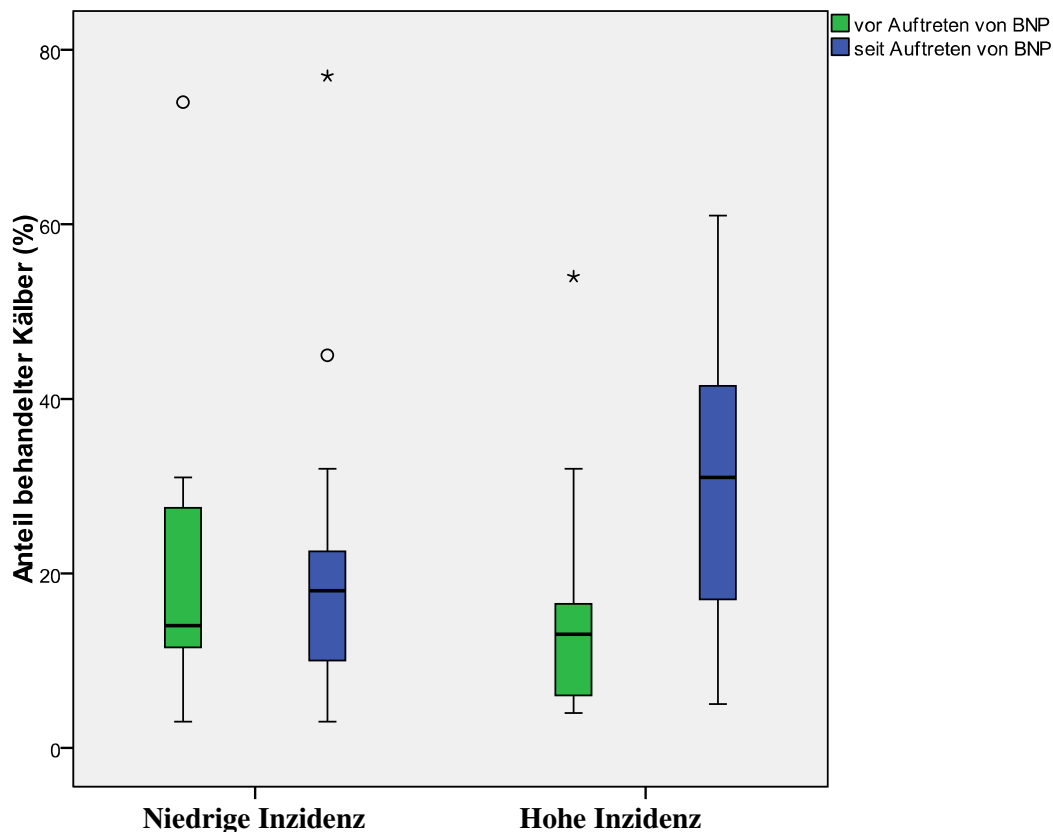


Abbildung 13: Anteil der behandelten Kälber (< 4 Wochen) vor und seit dem Auftreten von BNP in 14 Betrieben mit niedriger und 11 Beständen mit hoher Inzidenz. Bei 19 Betrieben wurden die Zeiträume 2001-2005 und 2006-2010 verglichen, bei sechs die Zeiträume 2002-2005 und 2006-2009.

Halofuginon-Präparate: Zwischen den beiden Inzidenzgruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Einsatzes von Halofuginon-Präparaten (15/35 und 17/49; $p=0,45$). Im Zeitraum 2006-2011 wurde der Wirkstoff signifikant häufiger in Betrieben beider Inzidenzgruppen angewandt als zwischen 2000 und 2005 (24/84 und 8/84; $p=0,002$).

Vitamin E/Selen: Der Vergleich der Versorgung von Kälbern mit Vitamin E/Selen-Präparaten zwischen den beiden Inzidenzgruppen verlief ohne statistisch signifikanten Unterschied (14/35 und 16/49; $p=0,49$). Insgesamt bekamen Kälber in den Jahren 2006-2011 statistisch signifikant häufiger Vitamin E/Selen verabreicht als in den vorangegangenen sechs Jahren (28/84 und 13/84; $p=0,01$).

2.9.3. Kälberverluste vor und seit dem Auftreten der BNP

In **Abbildung 14** wird der Vergleich des Anteils verendeter Kälber (Alter ≤ 4 Wochen) vor und seit dem Auftreten von BNP getrennt nach Inzidenzgruppen dargestellt. Es werden die Kälberverluste der Zeiträume 2001-2005 und 2006-2010 in 19 Betrieben mit hoher und 40 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz verglichen. Bei jeweils einem Betrieb aus beiden Inzidenzgruppen wurden die Zeiträume 2002-2005 und 2006-2009 miteinander verglichen, da die Höhe der Kälberverluste erst ab dem Jahr 2002 angegeben war. Die Analyse der Kälberverluste in BNP-Betrieben beider Inzidenzgruppen ergab eine statistisch signifikante Erhöhung seit dem Vorkommen der BNP (Gruppe mit hoher Inzidenz: $p < 0,001$; Gruppe mit niedriger Inzidenz: $p = 0,001$).

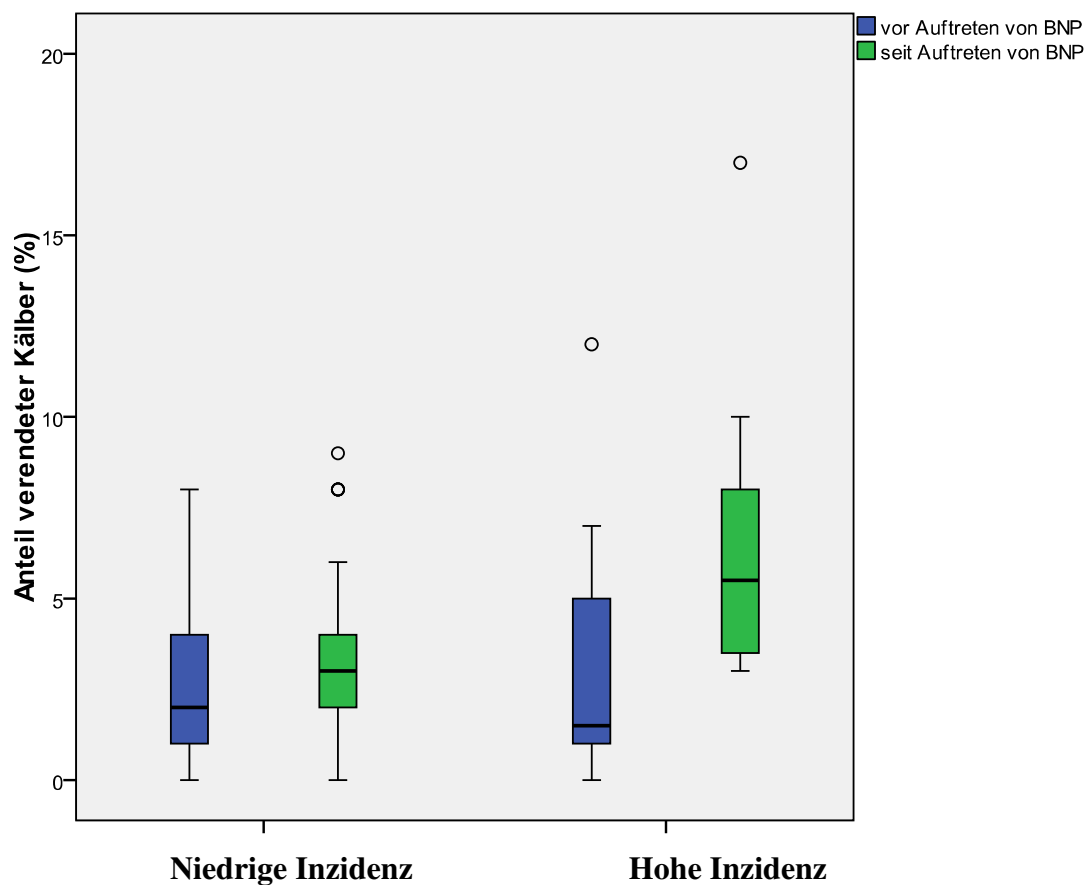


Abbildung 14: Anteil verendeter Kälber (≤ 4 Wochen) vor und seit Auftreten der BNP in 41 Betrieben mit niedriger und 20 Beständen mit hoher Inzidenz. Bei 59 wurden die Zeiträume 2001-2005 und 2006-2010 verglichen, bei zwei die Zeiträume 2002-2005 und 2006-2009.

Bei Betrachtung der Verluste abzüglich der an BNP verendeter Kälber war dieser Unterschied weder in Betrieben mit hoher noch in solchen mit niedriger Inzidenz statistisch signifikant ($p = 0,28$ bzw. $p = 0,24$).

2.10. BVD-Impfung

2.10.1. Impfstatus

In vier der teilnehmenden Betriebe der Gruppe „niedrige Inzidenz“ wurde nie eine BVD-Impfung durchgeführt. In drei dieser Betriebe war jeweils ein einziges Kalb mit hämorrhagischer Diathese registriert worden. Der vierte Landwirt hatte einmalig Zwillinge mit erhöhter Blutungsneigung beobachtet. Bei den restlichen 45 Beständen mit niedriger BNP-Inzidenz und den 35 Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz handelte es sich um BVD-Impfbetriebe (**Tabelle 8**).

Der Grund für die Einführung der BVD-Impfung war in beiden Inzidenzgruppen entweder die Prophylaxe, eine BVD-Problematik im Bestand oder sonstige Gründe (**Tabelle 8**).

Zum Zeitpunkt der Befragung hatten statistisch signifikant mehr Landwirte aus Betrieben mit hoher Inzidenz aufgehört, ihre Herde gegen das BVD-Virus zu impfen als Landwirte aus der Gruppe mit niedriger BNP-Inzidenz ($p=0,03$).

Tabelle 8: BVD-Impfstatus in 35 Betrieben mit hoher und 49 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz sowie Gründe für die Einführung der BVD-Impfung.

Impfstatus	Nie geimpft	Impft nicht mehr	Impft noch
<i>Hohe Inzidenz</i>	0/35	29/35	6/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	4/49	27/49	18/49
p-Wert	0,03 (nie geimpfte nicht berücksichtigt)		
Grund für Impfung	Prophylaxe	BVD-Problematik	sonstige Gründe
<i>Hohe Inzidenz</i>	17/35	17/35	1/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	26/49	18/49	1/49
p-Wert	0,71		

2.10.2. Impfschema

Alter bei Erstimpfung: Wie in **Tabelle 9** aufgeführt, lag zwischen den beiden Inzidenzgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied im Alter der Tiere bei der ersten Impfung gegen BVD vor. In BNP-Betrieben mit niedriger Inzidenz wurden im Vergleich zu BNP-Beständen mit hoher Inzidenz Rinder statistisch signifikant häufiger bereits ab einem Alter von drei Monaten gegen BVD geimpft (9/38 und 2/35; $p=0,03$).

Zeitraum der BVD-Impfung und Grundimmunisierung auf Bestandsebene: Beim Vergleich der Zeiträume, in denen zwischen 2000 und 2011 eine BVD-Impfung und eine Grundimmunisierung durchgeführt wurden, ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied auf Betriebsebene ermitteln (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Alter bei Erstimpfung und Anzahl der Jahre mit BVD-Impfung und Grundimmunisierung zwischen 2000 und 2011 in 35 Betrieben mit hoher und 44 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz. Bei sechs Betrieben mit niedriger Inzidenz war das Alter bei der Erstimpfung nicht bekannt.

Alter Erstimpfung	<6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
<i>Hohe Inzidenz</i>	3	31	1
<i>Niedrige Inzidenz</i>	10	22	6
p-Wert	0,01		
Dauer der BVD-Impfung	1-4 Jahre	5-8 Jahre	9-12 Jahre
<i>Hohe Inzidenz</i>	4	13	18
<i>Niedrige Inzidenz</i>	11	14	19
p-Wert	0,31		
Zeitraum mit Grundimmunisierung	0-4 Jahre	5-8 Jahre	9-12 Jahre
<i>Hohe Inzidenz</i>	7	14	14
<i>Niedrige Inzidenz</i>	17	13	14
p-Wert	$p=0,20$		

Zeitraum des Einsatzes von PregSure® BVD auf Bestandsebene (Tabelle 10): In BVD geimpften Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz wurde PregSure® BVD tendenziell über einen längeren Zeitraum eingesetzt als in BNP-Beständen mit niedriger Inzidenz ($p=0,09$).

Tabelle 10: Einsatzdauer von PregSure® BVD in 35 Betrieben mit hoher und 45 Beständen mit niedriger BNP-Inzidenz in Jahren.

Einsatzdauer PregSure®	2-3 J	4-5 J	6-7 J	unklar
<i>Hohe Inzidenz</i>	9/35	22/35	4/35	0/35
<i>Niedrige Inzidenz</i>	21/45	20/45	2/45	2/45
<i>p-Wert</i>	0,09			

Auffrischung der BVD-Impfung: In **Tabelle 14** und **Tabelle 15** im Anhang wird die BVD-Auffrischung in den Jahren 2000 bis 2011 in den Betrieben mit niedriger Inzidenz bzw. in solchen mit hoher Inzidenz veranschaulicht. Neben der Anzahl der Wiederholungen pro Jahr werden die eingesetzten Impfstoffe aufgeführt.

Grundimmunisierung auf Tierebene: Die Auswertung auf Tierebene zeigte, dass BVD-geimpfte BNP-Mütter aus Betrieben mit niedriger Inzidenz signifikant häufiger nicht grundimmunisiert waren als solche aus Betrieben mit hoher Inzidenz (12 % von 127 und 3 % von 311; $p=0,001$). Grundimmunisierte BNP-Mütter hatten ein vierfach erhöhtes OR, der Gruppe der hohen Inzidenz anzugehören ($OR=4,03$; KI 95 %: 1,65-9,98).

Abstand der Grundimmunisierung: Beim Vergleich des Abstandes der beiden Impfungen der Grundimmunisierung, stellte sich, wie in **Abbildung 15** dargestellt, heraus, dass dieser bei BNP-Müttern aus der Gruppe der hohen Inzidenz tendenziell kleiner war als bei BNP-Müttern aus der Gruppe mit niedriger BNP-Inzidenz ($p=0,07$).

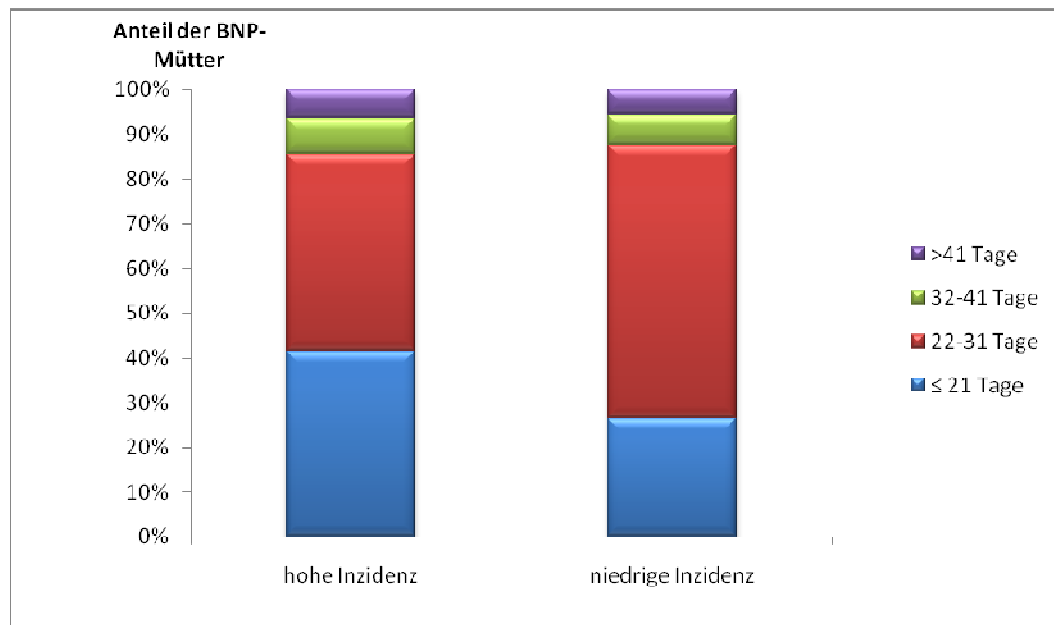


Abbildung 15: Abstand der beiden Impfungen der Grundimmunisierung bei 277 BNP-Müttern aus Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz und 72 BNP-Müttern aus Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz.

Anzahl der BVD-Impfungen der BNP-Mütter (**Abbildung 16**): BNP-Mütter aus Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz hatten eine statistisch signifikant höhere Anzahl an BVD-Impfungen erhalten als solche aus Betrieben mit niedriger Inzidenz ($p=0,05$).

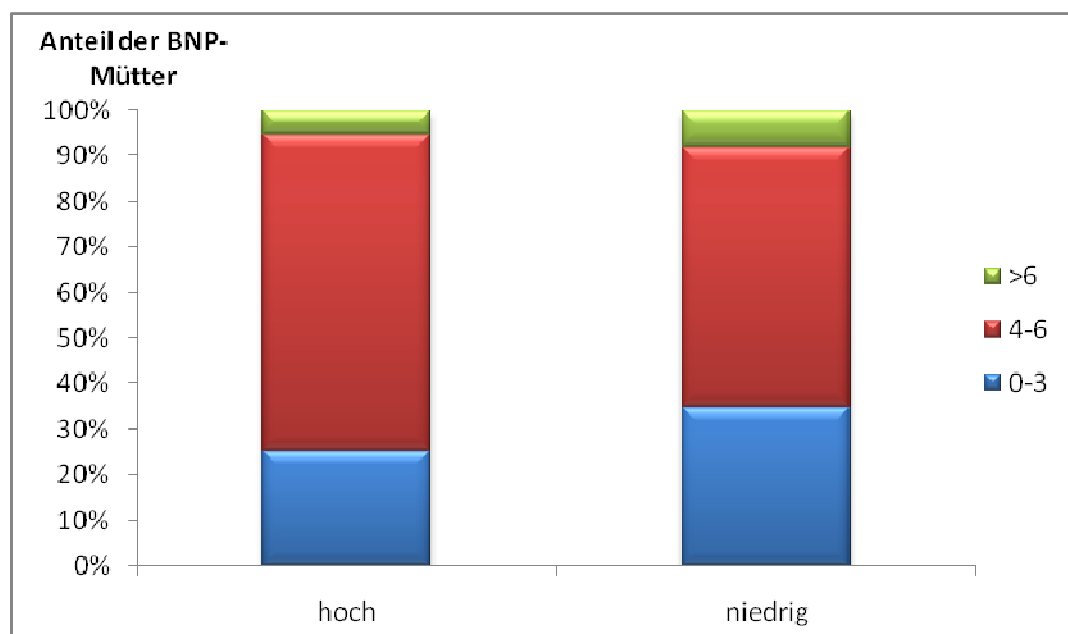


Abbildung 16: Anteil der BNP-Mütter aus Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz ($n=309$) und solchen aus Beständen mit niedriger BNP-Inzidenz ($n=126$) mit 0-3, 4-6 und mehr als sechs BVD-Impfungen bis zur Geburt des ersten BNP-Kalbes.

Vier BNP-Mütter aus unterschiedlichen Betrieben mit niedriger Inzidenz ohne BVD-Impfung und eine nicht BVD geimpfte BNP-Mutter (Färse) aus einem Bestand mit hoher Inzidenz und PregSure® BVD-Einsatz in der Vergangenheit, waren registriert worden. Alle fünf Kühe hatten einmalig BNP-Fälle. In den nicht geimpften Beständen mit niedriger Inzidenz traten im weiteren Verlauf keine weiteren BNP-Kälber mehr auf. Der Betrieb mit hoher Inzidenz registrierte insgesamt 13 BNP-Kälber von zwölf Kühen, von denen jedoch nur die eine nicht gegen BVD geimpft war; alle anderen waren mit PregSure® BVD geimpft. Dieses eine Kalb wurde auch nicht durch eine Untersuchung als BNP-Fall bestätigt.

2.10.3. Impfstoffe

Impfstoffe der Grundimmunisierung: Von 413 grundimmunisierten BNP-Müttern konnte bei sieben Tieren der dafür angewandte Impfstoff nicht ermittelt werden. Hinsichtlich des bei der Grundimmunisierung der restlichen 406 Tiere eingesetzten Impfstoffs ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Inzidenzgruppen (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Impfstoffe der Grundimmunisierung von 297 BNP-Müttern aus Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz und 109 BNP-Müttern aus Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz.

Impfstoff	Bovidec®	Bovilis®	Mucobovin®/ Vacoviron®	PregSure®	Vacoviron®	andere
<i>Hohe Inzidenz</i>	17/297	10/297	13/297	247/297	7/297	3/297
<i>Niedrige Inzidenz</i>	9/109	3/109	3/109	89/109	2/109	3/109
p-Wert	0,67					

Anzahl der PregSure® BVD-Impfungen der BNP-Mütter (**Abbildung 17**): BNP-Mütter aus Betrieben mit hoher Inzidenz hatten bis zur Geburt des ersten BNP-Kalbes eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Impfungen mit PregSure® BVD erhalten als solche aus Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz ($p=0,04$).

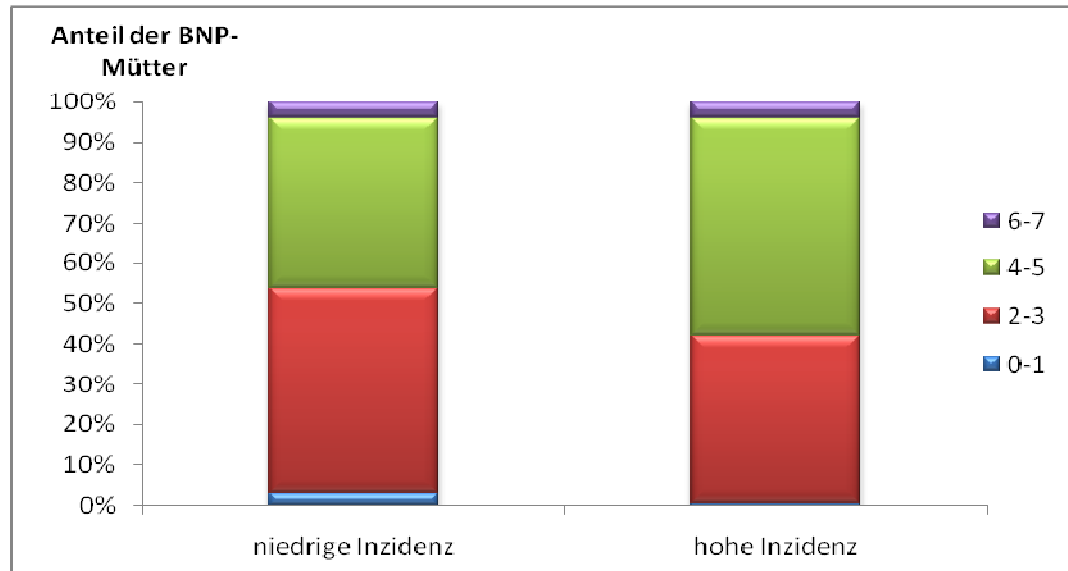


Abbildung 17: Anteil der BNP-Mütter aus Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz ($n=309$ BNP-Mütter) und solchen aus Beständen mit niedriger Inzidenz ($n=128$ BNP-Mütter) mit 0-1, 2-3, 4-5 und 6-7 Impfungen mit PregSure® BVD.

Bei nicht grundimmunisierten BNP-Müttern konnte im Vergleich zu Tieren, bei denen eine Grundimmunisierung durchgeführt wurde, kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der PregSure® BVD-Impfungen festgestellt werden ($n=22$ und $n=410$; $p=0,73$).

Der Anteil der PregSure® BVD-Impfungen pro BNP-Mutter an der Gesamtanzahl der BVD-Impfungen bis zum ersten BNP-Kalb unterschied sich zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,37$) (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Anteil der PregSure® BVD-Impfungen an der Gesamtheit der BVD-Impfungen bei 308 BNP-Müttern aus Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz und 122 BNP-Müttern aus Beständen mit niedriger BNP-Inzidenz.

PregSure®-Anteil	≤ 30%	>30-50%	>50-70%	>70-90%	100%
Hohe Inzidenz	3/308	29/308	26/308	35/308	215/308
Niedrige Inzidenz	0/122	12/122	12/122	21/122	77/122
p-Wert	0,37				

2.10.4. Abstand der letzten PregSure® BVD-Impfung zur Geburt des BNP-Kalbes

Der Abstand zwischen der zuletzt durchgeführten Impfung mit PregSure® BVD und der Geburt eines BNP-Kalbes schwankte zwischen Null und 48 Monaten (**Tabelle 13**). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Inzidenzgruppen konnte nicht ausfindig gemacht werden ($p=0,47$).

Tabelle 13: Abstand der letzten PregSure® BVD-Impfung zur Geburt des BNP-Kalbes in 35 Betrieben mit hoher und 49 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz.

Abstand (Monate)	≤ 6	>6-12	>12-18	>18-24	>24-36	>36
<i>Hohe Inzidenz</i>	101/328	75/328	66/328	52/328	30/328	4/328
<i>Niedrige Inzidenz</i>	40/132	33/132	21/132	19/132	14/132	5/132
p-Wert	0,47					

2.11. Weitere Impfungen

Mutterschutz-Impfung: Im Zeitraum von 2000 bis 2011 führte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Landwirte aus Betrieben mit hoher Inzidenz im Vergleich zu Betriebsleitern aus der Gruppe der niedrigen Inzidenz eine Mutterschutz-Impfung durch (23/35 und 14/49; $p<0,001$). 15 der Landwirte aus Betrieben mit hoher Inzidenz hatten in den vorangegangenen fünf Jahren mit der Mutterschutzimpfung angefangen, acht impften bereits über einen längeren Zeitraum. Insgesamt wurde diese Impfung seit dem Jahr 2006 häufiger in den Betrieben beider Gruppen durchgeführt als in den vorangegangenen fünf Jahren (2000-2005: 14/84 und 2006-2011: 36/84; $p<0,001$).

Impfung gegen Rinder Grippe: Eine Vakzinierung gegen Rinder Grippe hat von 2000 bis 2011 statistisch signifikant häufiger in Herden mit hoher Inzidenz stattgefunden als in solchen mit niedriger Inzidenz (21/35 und 17/49; $p=0,02$). In beiden Inzidenzgruppen hatten jeweils zehn Landwirte erst in den vorangegangenen fünf Jahren mit der Impfung begonnen. Im Zeitraum 2006 bis 2011 wurde diese Impfung tendenziell häufiger durchgeführt als in den Jahren 2000 bis 2005 (24/84 und 35/84; $p=0,08$).

Impfung gegen das Blauzungenvirus: Lediglich drei Landwirte der Gruppe „hohe Inzidenz“ und zwei aus der Gruppe „niedrige Inzidenz“ ließen ihre Rinder nie gegen das BT-Virus impfen ($p=0,34$). Darüber hinaus konnte zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitraumes, in dem gegen BTV vakziniert wurde, ermittelt werden ($p=0,27$).

V. DISKUSSION

1. BNP-Betriebe

Bei den Betrieben dieser Studie handelte es sich um BNP-Betriebe, die aufgrund mindestens eines bestätigten BNP-Falles in einer Datenbank der Klinik für Wiederkäuer der LMU München registriert waren.

Der geographischen Lage der Klinik für Wiederkäuer entsprechend, stammte der Großteil der 255 in der Datenbank registrierten BNP-Betriebe aus Bayern. Die Tatsache, dass 60 der 255 BNP-Betriebe aus anderen Bundesländern registriert waren, ist darauf zurückzuführen, dass sich die Klinik für Wiederkäuer von Beginn an eingehend mit dem Krankheitsbild befasste, intensive Nachforschungen zur Aufklärung der Ätiologie und Pathogenese betrieb und daher auch von Tierärzt(inn)en und Betriebsleitern außerhalb Bayerns als „Anlaufstelle“ betrachtet wurde.

Jeder der teilnehmenden Betriebe hatte in der Vergangenheit mindestens ein Kalb mit hämorrhagischer Diathese, das entweder durch Thrombo- und Leukopenie und/ oder durch Panmyelophthise der BNP zugeordnet werden konnte. Obgleich der Zusammenhang zwischen dem Einsatz von PregSure® BVD und der Entstehung von BNP gesichert ist (BASTIAN et al., 2011), stellte die BVD-Impfung kein Selektionskriterium dar.

Ein möglicher Bias könnte sich aus den telefonischen Befragungen ergeben haben. Im ersten Telefonat wurden weder schriftliche Nachweise der Angaben zum Betrieb und den einzelnen BNP-Fällen angefordert, noch eine Bestätigung des Hoftierarztes bezüglich der Durchführung routinemäßiger Impfungen eingeholt. Es waren jedoch keine spezifischen Informationen erforderlich, sondern lediglich die Anzahl der BNP-Fälle und der Zeitraum, in dem diese beobachtet wurden, so dass eine Beeinträchtigung der Erfassungsgüte („recall bias“) nicht zu erwarten war, da sich die meisten Landwirte sehr gut an Fälle von BNP erinnerten. Bei der Frage nach Mutterschutzimpfung genügte ein „Ja“ oder „Nein“. Bei der Impfung gegen BVD sollten ggf. zusätzlich die Fragen beantwortet werden, seit wann keine Impfung mehr durchgeführt wurde und was der Grund für die Veränderung war. Es ist davon auszugehen, dass Tierhalter

größtenteils wissen, gegen was ihre Tiere geimpft werden, so dass auch bei diesen Angaben ein recall bias höchst unwahrscheinlich ist.

Die schriftliche Beantwortung des ausführlichen Fragebogens durch Landwirte aus Betrieben mit hoher und solchen mit niedriger Inzidenz könnte eine Verzerrung zur Folge gehabt haben. Bei allgemeinen Fragen zum Betrieb (Tieranzahl, Rasse, etc.), sowie zur Versorgung der neugeborenen Kälber und der möglichen Einführung einer Veränderung hinsichtlich der Kolostrumversorgung von Nachkommen bereits bekannter BNP-Mütter, ist von einer problemlosen Beantwortung durch die Betriebsleiter auszugehen.

Die Herausforderung bei der Beantwortung des Fragebogens bestand vor allem in der Ermittlung der Daten, die bis in das Jahr 2000 zurückverfolgt werden sollten. Dazu gehörten der Einsatz von Impfungen und Medikamenten sowie die Anzahl der Behandlungen und Verluste von Kälbern in deren ersten vier Lebenswochen. Für die objektive Beantwortung der Fragen zu Impfungen und Medikamenteneinsatz wurden Stallbucheinträge und Abgabebelege herangezogen sowie in vielen Fällen der Tierarzt befragt, der die Daten meistens in einem Computerprogramm festgehalten hatte. Die Anzahl der verendeten Kälber (≤ 4 Wochen) pro Jahr zwischen 2000 und 2011 ließ sich problemlos über eine Abfrage im jeweiligen HI-Tier-Datenbankaccount ermitteln. Kälber, die vor der Anmeldung im System verstarben, konnten damit jedoch nicht erfasst werden. Das könnte in einzelnen Betrieben, in denen Kälber erst relativ spät nach der Geburt gemeldet wurden, bedeuten, dass die über die HIT-Datenbank ermittelte Anzahl an verendeten Kälbern niedriger als die tatsächliche Anzahl der Verluste war.

Die Antworten auf die Fragen zu Häufigkeit von Kälbererkrankungen und einer möglichen Zunahme von Totgeburten und Kümmerern basierte auf subjektivem Empfinden der Landwirte, da hierfür keine Nachweismöglichkeiten zur Verfügung standen. Weil für die Beurteilung der Kälbergesundheit vor allem die ermittelte Anzahl an Behandlungen, der Einsatz von Medikamenten und Impfungen, und somit möglichst objektive Daten, herangezogen wurden, spielten die auf subjektivem Empfinden beruhenden Ergebnisse bei der Auswertung eine untergeordnete Rolle.

Die detaillierte Befragung zu einzelnen BNP-Kälbern beruhte auf der Annahme, dass die meisten BNP-Fälle aufgrund des auffälligen, von anderen Erkrankungen

abweichenden Krankheitsbildes bei den Landwirten gut in Erinnerung bleiben. Darüber hinaus kann angenommen werden, dass ein Betriebsleiter die BNP-Mütter seines Bestandes kennt und diese bei einer größeren Anzahl aufgelistet hat. Informationen zu den in der Klinik für Wiederkäuer der LMU München registrierten BNP-Fällen konnten aus der Datenbank entnommen werden. Abgesehen davon besaßen Landwirte und deren Hoftierärzte Untersuchungsbefunde der bestätigten BNP-Fälle, die für die Angabe der erforderlichen Daten genutzt werden konnten.

Die Bereitschaft der Landwirte, an der Studie teilzunehmen, war insgesamt sehr hoch. Nur zwei der kontaktierten Landwirte waren nicht bereit, Auskunft zu geben. Aufgrund der hohen Anzahl der teilnehmenden Betriebe (n=253) kann jedoch eine nachteilige Auswirkung dieser beiden Absagen auf die Auswertung ausgeschlossen werden. Bei der zweiten Befragung war die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie in beiden Inzidenzgruppen gleich (hohe Inzidenz: 35 Zusagen bei 51 möglichen Teilnehmern; niedrige Inzidenz: 49 Zusagen von 71 potenziellen Teilnehmern), weshalb keine Verzerrung („selection bias“) zu vermuten ist. Zwei von neun Landwirten aus Betrieben mit hoher Inzidenz und vier von zehn aus der Gruppe mit niedriger Inzidenz entschieden sich aufgrund des Umfanges des Fragebogens gegen die Teilnahme an der Studie. Dies war aufgrund des notwendigen, hohen zeitlichen Aufwandes, welcher für die Ermittlung der Daten erforderlich war, nicht verwunderlich. Allerdings war durch Aufklärung bei der ersten Befragung versucht worden, derartige Absagen im Nachhinein zu vermeiden. Da bei der ersten Kontaktaufnahme der Umfang und der nötige Zeitaufwand zur Beantwortung des Fragebogens noch nicht feststand, konnten Landwirte jedoch nur bedingt darauf vorbereitet werden. Jeweils fünf Absagen wurden aus beiden Gruppen aus Zeitmangel erteilt. Der Fragebogen wurde zwischen Juni und August 2011 an die teilnehmenden Landwirte geschickt, was aufgrund der in einem landwirtschaftlichen Betrieb zu dieser Jahreszeit anfallenden Arbeiten höchstwahrscheinlich einen negativen Einfluss auf die Teilnehmerquote hatte.

Aufgrund der Tatsache, dass bei 42 % der 1210 angegebenen Fälle die Ursache der hämorrhagischen Diathese weder durch eine Blutuntersuchung noch durch eine Sektion abgeklärt worden war, ist es nicht auszuschließen, dass es sich bei dem einen oder anderen Fall nicht um ein BNP-Kalb handelte. Die auffälligen

Symptome und der Verlauf der BNP sind jedoch in den meisten Fällen sehr ähnlich, so dass auch bei der Mehrzahl der nicht untersuchten Fälle BNP als Ursache angenommen werden kann, da die Landwirte durch vorangegangene, bestätigte BNP-Kälber das Krankheitsbild bereits sehr gut kannten. Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass die falsch positiven BNP-Fälle in ähnlichem Anteil bei Betrieben mit niedriger und hoher Inzidenz vorkamen.

Ein deutlicher Anstieg der BNP-Fallzahlen wurde im Rahmen der Studie ab 2008 erfasst, und das Jahr 2009 stellte sich als das Jahr mit den meisten BNP-Fällen in den 253 befragten Betrieben dar. Diese Beobachtungen stimmen mit Berichten aus verschiedenen Ländern Europas überein (SAC, 2008; PARDON et al., 2010). Da in den meisten Betrieben lediglich Einzelfälle von BNP beobachtet wurden, ist im Allgemeinen von einer niedrigen Inzidenz in BNP-Beständen auszugehen. Einige Betriebe fielen jedoch mit einer sehr hohen Anzahl an BNP-Kälbern auf. Mögliche Gründe für die Differenz zwischen einzelnen Betrieben bezüglich der Höhe der Inzidenz sollten im Rahmen dieser Studie ermittelt werden. Aufgrund des durch die Studie von CARLIN (2011) hergestellten Zusammenhangs des Einsatzes von PregSure® BVD mit der Entstehung von BNP, stand die Untersuchung der BVD-Impfschemata in Betrieben mit BNP im Vordergrund. Die durch den Kolostrumtränkeversuch von FRIEDRICH et al. (2011) hergestellte Verbindung zwischen der Biestmilchaufnahme und der Erkrankung an BNP lieferte die Grundlage für die Ermittlung von Veränderungen im Kolostrummanagement.

Für die Untersuchungen wurde die Inzidenz über den gesamten Zeitraum berechnet, wobei die Anzahl der aufgetretenen BNP-Fälle den von den Landwirten angegebenen Zeiträumen zugeordnet wurden. Des Weiteren wurde auch die maximale jährliche Inzidenz berechnet, die sich auf das Jahr mit den meisten BNP-Fällen bezog. Dadurch sollte den Betrieben Rechnung getragen werden, die in einem Jahr besonders viele BNP-Fälle hatten, aber aufgrund bis dahin empfohlener Umstellungen des Betriebsmanagements in den darauffolgenden Jahren deutlich weniger Fälle verzeichneten, eine niedrige Inzidenz über den gesamten Zeitraum erhielten. Es ist anzunehmen, dass einzelne, in Vergessenheit geratene BNP-Fälle nicht genannt wurden. Da dies aufgrund der größeren Anzahl an BNP-Kälbern höchstwahrscheinlich vor allem in Betrieben

mit hoher BNP-Inzidenz vorkam, führt dies nicht zu einer Verzerrung der Auswertung, da sich an der Einteilung dieser Betriebe nichts ändern würde.

Die ausgesprochen starken Unterschiede bezüglich der Inzidenz der einzelnen Betriebe (0,3-20 %) verdeutlicht die Notwendigkeit der Aufklärung möglicher Ursachen.

Eine Kohortenstudie hätte zwar klarere Antworten auf einzelne Fragen geliefert, aber angesichts der Vielzahl der zu untersuchenden Aspekte war lediglich eine Fall-Kontroll-Studie möglich.

Für den Vergleich der beiden Inzidenzgruppen sollten die Betriebe mit der höchsten Inzidenz herangezogen werden, da möglicherweise in diesen Betrieben die für die unterschiedliche Inzidenz verantwortlichen Faktoren besonders deutlich waren. Aus diesem Grund wurde die Grenze zwischen niedriger und hoher Inzidenz bei 6,5 % festgesetzt.

Infolge der hier festgesetzten Definitionskriterien wiesen 78 % (197/253) der teilnehmenden BNP-Betriebe eine niedrige und 22 % (56/253) eine hohe BNP-Inzidenz auf. Alle Betriebe mit hoher BNP-Inzidenz wurden deshalb kontaktiert. In der Gruppe mit niedriger Inzidenz wurde eine zufällige Auswahl getroffen und nicht die Betriebe mit der geringsten Inzidenz gewählt. Ansonsten hätte die Gruppe mit niedriger Inzidenz ausschließlich aus Betrieben mit hoher Tieranzahl und Einzelfällen von BNP bestanden, bei denen es sich auch um sporadisch aufgetreten Fälle von hämorrhagischer Diathese gehandelt haben könnte.

Die Absage von neun Landwirten aus der Gruppe der niedrigen Inzidenz zur Teilnahme an einer weiteren Befragung mit Beantwortung eines Fragebogens nahm infolge der hohen Anzahl an Betrieben in dieser Gruppe (n=197) keinen negativen Einfluss auf die Auswahl. Für diese Betriebe wurden Ersatzbetriebe zufällig ausgewählt. In der Gruppe mit hoher Inzidenz war allerdings nicht absehbar, dass sich viele Landwirte letzten Endes gegen die Teilnahme an der Studie entschieden, da es vor allem Landwirte aus diesen Betrieben waren, die bei der ersten Befragung größtenteils eine hohe Kooperationsbereitschaft aufwiesen und großes Interesse an der weiteren Aufklärung der BNP zeigten. Wäre dies vorab abschätzbar gewesen, hätte eine Herabsetzung der Grenze zwischen den beiden Inzidenzgruppen die Auswahlmöglichkeiten vergrößert und eine Teilnahme weiterer Betriebe mit hoher Inzidenz ermöglicht. Allerdings hätte dies

wiederum eine Annäherung beider Gruppen bezüglich der Inzidenz zur Folge gehabt, was u.U. die Aufdeckung der für die unterschiedliche Inzidenz verantwortlichen Faktoren erschwert bis unmöglich gemacht hätte. Infolgedessen wurde eine geringere Anzahl an Betrieben mit hoher Inzidenz in Kauf genommen.

2. Datenabgleich mit dem PEI

Seit 2009 gibt es die Möglichkeit, BNP-Fälle beim Paul-Ehrlich-Institut zu melden. Diese Meldung beruht jedoch auf freiwilliger Basis, da es sich bei BNP weder um eine melde- noch um eine anzeigepflichtige Erkrankung handelt.

Über die Hälfte der bei dieser Studie gesammelten BNP- und BNP-Verdachtsfälle waren dem Paul-Ehrlich-Institut nicht gemeldet worden, und 57 % der BNP-Betriebe waren dem Institut nicht bekannt. Über 300 der Fälle wurden jedoch bereits vor 2009 und somit vor Einführung des Pharmakovigilanz-Meldebogens von Landwirten beobachtet. Da rückwirkende Meldungen vermutlich nur in seltenen Fällen durchgeführt wurden, ist es wahrscheinlich, dass der Großteil dieser Fälle nicht in die Datenbank des PEI gelangt ist.

Ein weiterer Grund, weshalb die Meldezahlen beim PEI so niedrig ausfielen, könnte sein, dass die Landwirte nicht über die Möglichkeit der Meldung Bescheid wussten. Einige der an der Studie teilnehmenden Landwirte bestätigten dies bei Telefonaten, die zur Klärung von Schwierigkeiten bei Beantwortung des Fragebogens stattfanden. Ein weiterer Grund könnte sein, dass einige Landwirte auch keinen Anlass gesehen hatten, den Meldebogen des PEI auszufüllen, zumal es für sie keinerlei Vorteil brachte und darüber hinaus keine Pflicht war.

Aufgrund der Abbildung des Meldebogens des PEI im Deutschen Tierärzteblatt und den mehrmaligen Hinweisen in dieser Zeitschrift auf die Möglichkeit der Meldung von BNP- und BNP-Verdachtsfällen müssten die Tierärzte ab Mitte 2009 ausreichend informiert gewesen sein. Der relativ ausführliche Meldebogen könnte den einen oder anderen Tierarzt jedoch von der Weiterleitung der BNP-Fälle abgehalten haben, zumal weder Landwirt noch Tierarzt für den Aufwand entlohnt wurden.

Bis 2011 wurden in Deutschland über 3000 Fälle beim PEI registriert (PFIZER, 2011). Bereits anhand der bei vorliegender Studie ermittelten Zahlen kann von einem beträchtlichen „underreporting“ der BNP-Fälle gesprochen werden. Bislang

ist keine andere Studie bekannt, die einen Aufschluss über gemeldete und nicht gemeldete Fälle gibt. Da in dieser Studie überwiegend BNP-Betriebe aus Bayern erfasst wurden, wäre ein ähnlicher Datenabgleich in anderen Bundesländern für die Abschätzung der „tatsächlichen“ Fallzahl von Interesse. Die bei dieser Studie erfassten Daten von 60 BNP-Betrieben aus anderen Bundesländern offenbarten ähnlich niedrige Meldezahlen wie aus Betrieben Bayerns. Die beim PEI eingegangenen Meldungen von zehn der zwölf im Rahmen dieser Studie befragten Landwirte aus Baden-Württemberg entsprachen annähernd den beim Interview angegebenen Fällen. Die hohe Meldequote aus Baden-Württemberg könnte mit der Nähe zum PEI zusammenhängen. Es könnte sich allerdings auch um Betriebsleiter handeln, die besonders engagiert bei der Aufklärung der BNP mitwirkten und deshalb sowohl Kontakt zur Klinik für Wiederkäuer der LMU München, als auch zum PEI aufnahmen.

Wären auch von BNP-Betrieben anderer Bundesländer lediglich 32 % der BNP-Fälle an das PEI gemeldet worden, so könnte die Fallzahl in Deutschland bei ungefähr 9400 liegen. Allerdings würde selbst dies sich lediglich auf die klinisch an BNP erkrankten Kälber beziehen und die Gesamtheit der subklinischen Fälle außer Acht lassen.

3. Impfreime

Die Befragung der zu Beginn kontaktierten 253 Landwirte deckte vor allem bei der BVD-Impfung Veränderungen hinsichtlich des Impfreimes in den einzelnen Beständen auf. Über die Hälfte aller Landwirte, die nicht mehr gegen BVD impften, hatte dies aufgrund des Auftretens der BNP eingestellt. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass der Zusammenhang des Einsatzes von PregSure® BVD mit dem Auftreten von BNP als kausal bewertet wurde und einen negativen Einfluss auf das Impfreime der Landwirte hat. Die Tatsache, dass vor allem Betriebsleiter aus Beständen mit hoher Inzidenz, und somit Landwirte mit besonders hohen Verlusten infolge von BNP, die BVD-Impfung eingestellt haben, stützt diesen Verdacht.

Da jedoch lediglich 26 Landwirte sowohl die Impfung gegen BVD als auch die Mutterschutzimpfung eingestellt hatten, wurde das negative Empfinden gegenüber der BVD-Impfung anscheinend nicht auf andere Impfungen übertragen. Bei der Befragung der 253 Betriebsleiter wurde nicht abgefragt, seit wann eine

Mutterschutzimpfung durchgeführt wurde. Deshalb konnte nicht beurteilt werden, ob seit Auftreten der BNP ein erhöhter Bedarf am Einsatz von Mutterschutzimpfungen bestand, was einen Hinweis auf eine möglicherweise erhöhte Durchfallproblematik geliefert hätte.

4. BVD-Impfung

Die von SAUTER-LOUIS et al. (2012) veröffentlichte, bereits 2009/2010 durchgeführte epidemiologische Studie lieferte den Beweis für einen Zusammenhang des Einsatzes von PregSure® BVD mit der Entstehung von BNP, und weiterführende Laboruntersuchungen deckten alloreaktive Antikörper auf, deren Bildung durch den Einsatz von PregSure® BVD induziert wurde (BASTIAN et al., 2011). Infolgedessen stand die detaillierte Untersuchung der BVD-Impfung im Vordergrund, mit dem Ziel, Unterschiede zwischen Betrieben mit hoher und solchen mit niedriger Inzidenz aufzuklären.

Vier der teilnehmenden Landwirte aus der Gruppe der niedrigen Inzidenz hatten ihre Herde nie gegen BVD impfen lassen. Auch wenn fünf Kälber dieser Betriebe durch eine Untersuchung aufgrund Thrombo- und Leukopenie und/oder Panmyelophthise der BNP zugeordnet wurden, handelte es sich hierbei um Einzelfälle, bei denen die Mütter der Kälber nicht mit PregSure® BVD geimpft waren. Da bereits vor dem Auftreten der BNP, wenn auch nur sporadisch, derartige Erkrankungsfälle vorkamen, ist es durchaus denkbar, dass es sich bei diesen fünf Fällen um eine hämorrhagische Diathese anderer Genese handelte. Ein Landwirt aus einem Bestand mit hoher Inzidenz meldete einen BNP-Verdachtsfall einer nicht gegen BVD geimpften Kuh. Der BNP-Verdacht wurde jedoch nicht durch eine Untersuchung bestätigt, so dass nicht sicher von BNP ausgegangen werden kann. Möglicherweise erhielt das Kalb der Färsen auch Kolostrum einer der mit PregSure® BVD geimpften Kühe dieses Bestandes. In früheren epidemiologischen Erhebungen zeigte sich auch, dass vereinzelt BNP-Kälber von zugekauften Kühen geboren wurden, die im vorherigen Bestand mit PregSure® BVD geimpft worden waren.

Ein statistisch signifikant höherer Anteil der Landwirte aus Betrieben mit niedriger Inzidenz ließ Rinder ab einem Alter von drei Monaten gegen BVD grundimmunisieren. WIRSING et al. (1979) konnten am Modell der Immunisierung von Mäusen mit Schaferythrozyten eine relativ langanhaltende

Unterdrückung der primären und sekundären Immunantwort durch die passive Übertragung spezifischer maternaler Antikörper beweisen. SELBITZ and MOOS (2006) schreiben, dass bei der BVD-Grundimmunisierung von Tieren mit einem Alter von unter vier Monaten aufgrund der möglichen Interferenz maternaler Antikörper eine dritte Impfung ab einem Alter von vier Monaten zur Ausbildung einer ausreichenden Immunität durchgeführt werden sollte. Bei keinem der teilnehmenden Betriebe wurde eine derartige Impfpraxis durchgeführt, so dass möglicherweise die frühzeitige Impfung von Kälbern aufgrund der u. U. noch vorhandenen maternalen Antikörper mit einer abgeschwächten Immunisierung verlief. In der Gebrauchsanweisung von PregSure® BVD finden sich keine Angaben über eine Grundimmunisierung im juvenilen Alter. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass Färsen und Kühe zweimal im Abstand von drei Wochen grundimmunisiert werden und die Grundimmunisierung mindestens 14 Tage vor dem Belegen oder Besamen abgeschlossen sein sollte. Da die meisten Landwirte keine Einzeltierimpfungen, sondern Bestandsimpfungen durchführen ließen, ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass bei einer solchen Bestandsimpfung das Alter der Impflinge sehr unterschiedlich ist. In Betrieben mit einer BVD-Grundimmunisierung ab einem Alter von drei Monaten könnte dies dazu führen, dass einzelne, in einem höheren Alter grundimmunisierte Rinder infolge einer vollständigen Immunantwort hohe Alloantikörpertiter und Rinder, die bei der Grundimmunisierung noch sehr jung sind, aufgrund einer unterdrückten Immunantwort nur sehr niedrige Titer ausbilden.

Da jedoch in beiden Inzidenzgruppen der Großteil der Rinder im Alter von sechs bis zwölf Monaten grundimmunisiert wurde, kann *allein* das Alter der Erstimpfung die Unterschiede in der Inzidenz nicht erklären.

In Beständen, in denen nicht regelmäßig eine Grundimmunisierung durchgeführt wurde, waren weniger Kälber an BNP erkrankt als in Betrieben mit regelmäßiger Grundimmunisierung. Darüber hinaus war eine Tendenz erkennbar, dass die Inzidenz in Betrieben niedriger war, in denen die beiden Impfungen der Grundimmunisierung in einem größeren Abstand durchgeführt wurden. Möglicherweise führen eine regelmäßige Grundimmunisierung und kürzere Abstände zwischen den beiden Impfungen zu einer Ausbildung höherer Alloantikörpertiter und infolgedessen zu einer höheren BNP-Inzidenz.

Es wäre denkbar, dass Tiere, die mit PregSure® BVD grundimmunisiert wurden, ein höheres Risiko aufwiesen, die Mutter eines BNP-Kalbes zu sein als solche, die mit einem anderen Impfstoff grundimmunisiert wurden. Die Existenz von nicht grundimmunisierten BNP-Müttern und die Tatsache, dass diese keine größere Anzahl an PregSure® BVD-Impfungen bis zur Geburt des ersten BNP-Kalbes erhalten hatten, spricht jedoch gegen die Annahme einer ausschlaggebenden Rolle des Impfstoffes der Grundimmunisierung.

Da BNP-Mütter aus Betrieben mit hoher Inzidenz eine statistisch signifikant höhere Anzahl an BVD-Impfungen erhalten hatten, scheint die Anzahl der BVD-Impfungen Einfluss auf die BNP-Inzidenz zu haben. Betriebe, in denen sich viele Kühe mit einer höheren Anzahl an BVD-Impfungen befanden, hätten somit ein höheres Risiko, eine hohe BNP-Inzidenz aufzuweisen als solche, in denen nur wenige Kühe standen, die über einen längeren Zeitraum gegen BVD geimpft wurden. Aufgrund des tendenziell längeren Einsatzes von PregSure® BVD in Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz kann angenommen werden, dass die längerfristige Verwendung dieser Vakzine mit einem höheren BNP-Risiko verbunden ist. Die Auswertung der PregSure BVD®-Impfungen pro Kuh zeigte, dass bei einigen Kühen lediglich zwei bis drei Impfungen mit PregSure® BVD zur Entstehung eines BNP-Kalbes ausreichten. Allerdings waren BNP-Mütter aus Betrieben mit hoher Inzidenz statistisch signifikant häufiger mit PregSure® BVD vakziniert worden. Infolgedessen kann angenommen werden, dass Betriebe, in denen Kühe häufiger mit PregSure® BVD geimpft wurden, ein höheres Risiko haben eine hohe BNP-Inzidenz aufzuweisen als Bestände, in denen die Tiere eine geringere Anzahl an Impfungen mit der Vakzine erhielten. Weshalb manche Kühe bereits nach wenigen PregSure® BVD-Impfungen ein BNP-Kalb gebaren und andere wiederum erst einige PregSure® BVD-Impfungen später, ist bislang nicht geklärt. Möglicherweise variieren die Immunantwort und somit auch die Bildung von alloreaktiven Antikörpern sehr stark zwischen einzelnen Kühen. Höchstwahrscheinlich spielen die genetischen Voraussetzungen der Kälber eine entscheidende Rolle und führen bei einigen Kühen erst später zur Geburt eines BNP-Kalbes, da die vorangegangenen Nachkommen diese Voraussetzungen nicht erfüllt hatten. Darüber hinaus ist es vorstellbar, dass es sich bei den registrierten BNP-Kälbern nicht um die ersten Fälle dieser Kühe handelte, da vorangegangene subklinische BNP-Kälber nicht ausgeschlossen werden können.

Es wäre denkbar, dass Kälber vor allem dann an BNP erkranken, wenn deren Mütter kurz vor der Kalbung mit PregSure® BVD geimpft werden, da dies zu einem besonders hohen Alloantikörpertiter im Blut der Mütter und infolgedessen auch im Kolostrum führen müsste. Da jedoch zahlreiche BNP-Kälber von Kühen geboren wurden, deren letzte PregSure® BVD-Impfung über zwölf Monate und länger zurücklag, scheint der Zeitpunkt der Impfung hinsichtlich des Trächtigkeitsstadiums keinen Einfluss auf die Entstehung der BNP zu haben. Die Tatsache, dass BNP-Kälber auch vier Jahre nach der letzten Impfung mit PregSure® BVD auftreten können, lässt vermuten, dass der Alloantikörpertiter über einen sehr langen Zeitraum ohne weitere Auffrischung der Impfung ausreichend hoch bleibt. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass auch nach dem Absetzen des Impfstoffs das Risiko des Auftretens der BNP, vor allem bei bereits bekannten BNP-Müttern, weiterhin hoch bleibt und das Kolostrum dieser Kühe auch in Zukunft nicht eingesetzt werden sollte. Bei PregSure® BVD geimpften Kühen, die bislang noch kein klinisch an BNP erkranktes Kalb hatten, ist nicht ausgeschlossen, dass eines ihrer zukünftigen Nachkommen an BNP erkrankt.

5. Betriebsmanagement bezogen auf die Kälber

5.1. Kolostrumversorgung neugeborener Kälber

Die Ergebnisse des Kolostrumtränkeversuches von FRIEDRICH et al. (2011) und die darauf basierenden Empfehlungen zur Änderung des Kolostrummanagements in Betrieben mit BNP führten dazu, dass im Rahmen dieser Studie die Biestmilchversorgung neugeborener Kälber sowie Veränderungen der Kolostrumversorgung infolge des Auftretens der BNP und deren Auswirkungen genau untersucht wurden.

Bei der Versorgung neugeborener Kälber gab es sowohl im Zeitpunkt als auch im Volumen des bei der ersten Mahlzeit *post natum* verabreichten Erstkolostrums keine signifikanten Unterschiede zwischen den Betrieben mit hoher Inzidenz und solchen mit niedriger Inzidenz. Landwirte aus Betrieben mit hoher Inzidenz setzten das Erstkolostrum allerdings häufiger und über eine größere Anzahl von Mahlzeiten ein als diejenigen in der Gruppe mit niedriger Inzidenz. Dies lässt vermuten, dass der längere Einsatz des Erstgemelks mit einem erhöhten Risiko, an BNP zu erkranken, verbunden sein könnte. Eine Erklärung dafür könnte eine

höhere Konzentration von alloreaktiven Antikörpern im Erstkolostrum sein, so dass die wiederholte Aufnahme des Erstkolostrums mit einer größeren Wahrscheinlichkeit BNP auslösen könnte. Jedoch werden Kälber auch aus Erstgemelkskolostrum nur über eine kurze Zeit *post natum* Antikörper resorbieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des angebotenen Biestmilchvolumens. Wie oft die neugeborenen Kälber am Tag mit Biestmilch versorgt werden und wie groß das angebotene Volumen pro Mahlzeit ist, scheint genau so wenig Einfluss auf die Inzidenz zu haben wie die Anzahl der Tage, an denen die Kälber mit Kolostrum versorgt werden. Allerdings muss bedacht werden, dass sich die Angaben der Landwirte bezüglich der Kolostrumversorgung auf die allgemeine Versorgung neugeborener Kälber bezogen haben und nicht auf die Versorgung einzelner BNP-Kälber. Zur Abklärung sind Untersuchungen der Veränderungen der Alloantikörpertiterhöhe verschiedener Gemelke von BNP-Müttern notwendig, sowie die Ermittlung derjenigen Konzentration, ab welcher ein potenzielles BNP-Kalb an BNP erkrankt.

Die Auswertung der Verwendung von Mischkolostrum zeigte, dass dieses häufiger von Landwirten aus Betrieben mit hoher Inzidenz eingesetzt wurde als von solchen aus Betrieben mit niedriger Inzidenz. Infolgedessen ergab sich ein erhöhtes Risiko für eine hohe BNP-Inzidenz durch die Verfütterung von Mischkolostrum (OR=3,89; 95 % KI: 0,96-16,93). Wie bereits beschrieben (SCHROTER et al., 2011), liegt dies vermutlich darin begründet, dass ein Gemisch von Kolostrum verschiedener Kühe zum einen u. U. bei mehreren Kälbern BNP auslösen kann, wenn sich auch nur eine BNP-Mutter unter den Spendertieren befindet. Zum anderen birgt es ein erhöhtes Risiko, da durch das Mischen der Biestmilch der Pool an verschiedenen Alloantikörpern vergrößert wird, wenn mehrere Kühe auf inkompatible Antigene im Impfstoff mit einer Bildung von unterschiedlichen Alloantikörpern reagieren. Mit Erweiterung des Pools der alloreaktiven Antikörper steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sich darunter solche befinden, die gegen Oberflächenantigene der Kälber gerichtet sind. Der vermehrte Einsatz von Mischkolostrum stellt somit eine Möglichkeit für die Erklärung der deutlichen Unterschiede zwischen einzelnen BNP-Betrieben hinsichtlich der Inzidenz dar.

5.2. Kolostrummanagement und dessen Änderungen aufgrund des Auftretens von BNP

Da durch den Tränkeversuch von FRIEDRICH et al. (2011) im Jahr 2009 ein Zusammenhang der Biestmilchaufnahme mit der Entstehung von BNP sichergestellt und sowohl Tierärzte als auch Landwirte informiert worden waren, kam es z.T. noch im selben Jahr, vor allem jedoch ab 2010, in BNP-Betrieben zu einer Umstellung der Biestmilchversorgung von Kälbern bekannter BNP-Mütter.

Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Inzidenzgruppen hinsichtlich der Umstellung der Kolostrumversorgung der Kälber bekannter BNP-Mütter lag mutmaßlich daran, dass ein Bedarf des Entgegenwirkens der Entstehung von BNP vor allem bei Landwirten bestand, die bereits mehrere Verluste der BNP zugeschrieben hatten. Zur Vermeidung weiterer Fälle bekannter BNP-Mütter, hatten die Landwirte die Wahl zwischen einer Veränderung des Biestmilchmanagements und der Entfernung von BNP-Müttern aus dem Bestand. Da ein frühzeitiger Abgang allerdings mit nicht unerheblichen Verlusten verbunden ist, während eine Umstellung der Biestmilchversorgung verhältnismäßig wenig Mehraufwand bedeutet, entschieden sich vermutlich die meisten Landwirte der Gruppe mit hoher BNP-Inzidenz für eine Veränderung der Kolostrumversorgung von Kälbern bekannter BNP-Mütter und die Entsorgung des BNP-Kolostrums. Die beiden Landwirte aus der Gruppe mit hoher BNP-Inzidenz, die weiterhin BNP-Kolostrum verfütterten, hatten lediglich zwei BNP-Mütter im Bestand, von denen jeweils eine geschlachtet wurde.

In der Gruppe der niedrigen Inzidenz entschieden sich signifikant weniger Landwirte für die Entsorgung des BNP-Kolostrums. Dies könnte daran gelegen haben, dass die meisten von ihnen lediglich Einzelfälle von BNP registrierten und deshalb möglicherweise nicht die Notwendigkeit einer Einführung von Veränderungen im Kolostrummanagement sahen. Lediglich zwei der Landwirte, die bereits zwei Kälber einer Kuh aufgrund der BNP verloren hatten, setzten weiterhin das BNP-Kolostrum ein. Die übrigen Betriebsleiter, die wiederholt BNP-Kälber einer Kuh beobachteten, hatten daraufhin entweder die Kolostrumversorgung umgestellt oder die BNP-Mütter aus dem Bestand entfernt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass einzelne Landwirte über den Zusammenhang der Biestmilchaufnahme mit der Entstehung der BNP nicht informiert waren. Ein Hinweis dafür könnte sein, dass ein Landwirt BNP-Kolostrum mehreren Kälbern

anbot, die im gleichen Zeitraum geboren wurden. Aufgrund zahlreicher Berichte in den Medien und Vorträgen auf veterinärmedizinischen Fortbildungsveranstaltungen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Tierärzte und der betroffenen Landwirte über die Bedeutung des Kolostrums bei BNP informiert waren. Da Kälberverluste jedoch auch aufgrund anderer Erkrankungen entstehen, ist vor allem bei einzelnen BNP-Verlusten vorstellbar, dass diese keinerlei Auswirkungen auf das Betriebsmanagement haben.

Fast alle Landwirte, die eine Veränderung des Kolostrummanagements eingeführt hatten, griffen auf das Kolostrum anderen Kühe aus dem eigenen Bestand zurück. Dies stellte in den Betrieben die einfachste Möglichkeit dar, die Kälber bekannter BNP-Mütter mit Kolostrum zu versorgen und brachte gleichzeitig eine bessere Versorgung mit Antikörpern gegen bestandsspezifische Keime, im Gegensatz zum Einsatz von Biestmilch aus einem anderen Betrieb oder eines kommerziellen Kolostrumersatzpräparates. Deshalb wichen auch nur vorübergehend drei Landwirte aus Betrieben mit hoher Inzidenz auf zuletzt genannte Quelle aus, bis sichergestellt werden konnte, dass im eigenen Bestand Kolostrum von nicht mit PregSure® BVD geimpften Kühen verfügbar war. Der Landwirt aus der Gruppe der hohen Inzidenz, der „Fremdkolostrum“ selbst dann noch vorzog, als er sich von den meisten BNP-Müttern getrennt hatte, wollte vermutlich aufgrund einer hohen Anzahl verendeter BNP-Kälber kein weiteres Risiko in seiner kleinen Herde (n= 20 Kühe) eingehen.

Das Ergebnis, dass lediglich zehn Landwirte ausschließlich die Biestmilch von nie mit PregSure® BVD geimpften Kühen zur Versorgung von Kälbern bekannter BNP-Mütter einsetzten, zeigt, dass in den meisten Betrieben zum Zeitpunkt der Studie noch nicht ausreichend Kühe vorhanden waren, die nicht mehr mit dieser Vakzine geimpft worden waren. Die Verwendung von Mischkolostrum, das auch von PregSure® BVD geimpften Kühen stammte, lässt vermuten, dass diese Landwirte nicht über das erhöhte BNP-Risiko durch den Einsatz von Mischkolostrum aufgeklärt waren. Möglicherweise erhofften sie sich einen ausreichenden Verdünnungseffekt des Kolostrums der PregSure® BVD geimpften Tiere durch das Mischen mit Biestmilch nicht geimpfter Kühe.

Die Betriebe, die als Kolostrumspender für BNP-Bestände dienten, durften in der Vergangenheit keinen BNP-Fall gehabt haben und drei der Landwirte achteten

außerdem darauf, dass es sich um Betriebe handelte, die nicht gegen BVD geimpft waren. Dies stellte eine der sichersten Methoden zur Vermeidung weiterer BNP-Kälber bekannter BNP-Mütter dar, solange der eigene Bestand noch nicht über von nie mit PregSure® BVD geimpften Kühen stammendes Kolostrum verfügte. Allerdings konnte bei den Kälbern durch die Versorgung mit „Fremdkolostrum“ keine gute Immunität gegenüber stallspezifischen Erregern aufgebaut werden, so dass es zu einer Zunahme von Durchfallerkrankungen kam.

In zwei Betrieben mit hoher und in acht Beständen mit niedriger BNP-Inzidenz wurden trotz des Einsatzes des BNP-Kolostrums keine weiteren BNP-Kälber mehr beobachtet. Da jedoch in keinem der Betriebe die dem BNP-Kalb nachfolgenden Kälber einer Blutuntersuchung unterzogen wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass von diesen BNP-Müttern Kälber mit subklinischer BNP geboren wurden. Möglicherweise verfügten die nachfolgenden Kälber nicht über die genetischen Voraussetzungen, die für die Erkrankung an BNP notwendig sind. Eine Abnahme des Alloantikörpertiters könnte ebenfalls eine Erklärung für das Ausbleiben weiterer BNP-Kälber trotz Aufnahme von BNP-Kolostrum sein. Da es BNP-Mütter gibt, die vier Jahre nach der letzten Impfung mit PregSure® BVD das erste BNP-Kalb hatten, ist eine derart rasche Abnahme des Alloantikörpertiters jedoch unwahrscheinlich. Dass eine Umstellung der Kolostrumversorgung sinnvoll gewesen wäre, bestätigte das Auftreten von vier BNP-Kälbern, die von bereits bekannten BNP-Müttern in Betrieben geboren wurden, in denen weiterhin BNP-Kolostrum verfüttert wurde.

Aufgrund dessen, dass lediglich acht der Landwirte aus Betrieben mit hoher Inzidenz und elf aus der Gruppe mit niedriger Inzidenz seit der Umstellung keine weiteren BNP-Fälle mehr registrierten, könnte zunächst der Eindruck entstehen, dass diese Art der Veränderung nur selten eine Verbesserung der BNP-Situation mit sich bringt. Da es sich jedoch lediglich um vier Landwirte handelte, die trotz Veränderung der Biestmilchversorgung weiterhin bei den bekannten BNP-Müttern Kälber an BNP erkranken sahen, kann diese Vermutung entkräftet werden. In einem der vier Betriebe geschah dies nur, da das Kalb der BNP-Mutter aufgrund der Geburt in der Nacht doch das BNP-Kolostrum aufgenommen hatte. In den anderen drei Betrieben muss es sich bei den Kolostrum-Spenderkühen um PregSure® BVD geimpfte Kühe gehandelt haben, die bislang selbst, trotz vermutlich vorhandenem Alloantikörpertiter, noch kein BNP-Kalb geboren

hatten. Einer der drei Betriebsleiter bestätigte dies, da je nach Angebot auch das Kolostrum von PregSure® BVD geimpften Kühen zum Einsatz kam. Da die bereits bekannte BNP-Mutter 2010 erneut ein BNP-Kalb hatte und die letzte Bestandsimpfung mit PregSure® BVD 2009 durchgeführt worden war, hatte dieses Kalb sicher noch Kolostrum von geimpften Kühen erhalten. Auch in den anderen beiden Betrieben kann davon ausgegangen werden, dass die wiederholt aufgetretenen Fälle bereits registrierter BNP-Mütter mit Kolostrum von PregSure® BVD geimpften Kühen versorgt wurden, da der Abstand zwischen der letzten PregSure® BVD-Impfung und der Geburt dieser Kälber maximal zwei Jahre betrug. Die Wahrscheinlichkeit, dass bereits zwei Jahre nach der letzten Impfung mit PregSure® BVD Färsen kalben, die nicht mehr mit diesem Impfstoff geimpft wurden, ist sehr gering. Dieses Ergebnis zeigt, dass selbst wenn die Nachkommen der BNP-Mütter nicht mehr mit der BNP-Biestmilch der eigenen Mutter versorgt werden, noch ein gewisses Restrisiko vorhanden ist, wenn die Spenderkühe mit PregSure® BVD vakziniert wurden. Es ist zu erwarten, dass dieses Risiko im Laufe der Zeit immer geringer wird, da allmählich Rinder heranwachsen, die nie mit PregSure® BVD geimpft wurden, was in einzelnen Betrieben bereits der Fall ist. In anderen Beständen wird es wiederum, infolge der langen Einsatzdauer von PregSure® BVD, einige Zeit dauern, bis dieser Zustand erreicht ist.

Da 2011 noch „neue“ BNP-Mütter registriert wurden, ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft noch mit weiteren BNP-Fällen bislang nicht registrierter BNP-Mütter zu rechnen ist.

5.3. Verkauf von Kälbern

Kälber aus Betrieben mit niedriger Inzidenz wurden tendenziell häufiger vermarktet als Kälber aus Betrieben mit hoher Inzidenz. Möglicherweise haben Letztere aufgrund höherer Verluste infolge von BNP einen höheren „Eigenbedarf“ und verkaufen deshalb weniger Kälber. Es liegt jedoch kein Vergleich der Verkaufszahlen zu der Zeit vor dem Auftreten von BNP vor. Es könnte auch bedeutet, dass es sich bei einem Großteil der Betriebe mit hoher Inzidenz um Bestände handelt, die Rinder sowohl züchten als auch zur Schlachtung ausmästen. Der längere Aufenthalt der Kälber im Betrieb könnte zur Folge haben, dass eine größere Anzahl an Kälbern vorhanden ist, die das Alter im Aufzuchtbetrieb erreicht, in dem diese an BNP erkranken können. In elf Betrieben mit niedriger

und drei mit hoher BNP-Inzidenz wäre es theoretisch möglich, dass Kälber infolge des Verkaufes innerhalb der ersten vier Lebenswochen erst im nachfolgenden Bestand an BNP erkranken und die Betriebsleiter diese Kälber deshalb nicht als BNP-Kälber registrieren. Dies betrifft vor allem Betriebe, in denen Rinder der Rasse Deutsche Schwarzbunte gehalten werden, da Kälber dieser Rasse aus wirtschaftlichen Gründen früher verkauft werden als Kälber anderer Rassen. In solchen Betrieben könnte die Inzidenz demnach in Wirklichkeit höher sein. Da über den weiteren Verlauf frühzeitig verkaufter Kälber aus BNP-Betrieben jedoch keinerlei Informationen zur Verfügung stehen, kann dies letzten Endes nicht beurteilt werden.

6. BNP-Kälber und deren Mütter

Im Rahmen dieser Studie berichteten 84 Landwirte von insgesamt 521 BNP-Kälbern. Im Jahr 2008 wurde, wie in anderen Ländern beschrieben (SAC, 2008; PARDON et al., 2010), ein deutlicher Anstieg der BNP-Fallzahlen in den BNP-Betrieben der Studie beobachtet. Höchstwahrscheinlich wurden einige Fälle vor 2008 nicht registriert, da zunächst eine gewisse Sensibilisierung der Landwirte und Tierärzte für das neue Krankheitsbild stattfinden musste. BRIDGER et al. (2011) beobachteten, dass Kälber von Kühen mit niedrigen Alloantikörpertitern lediglich subklinisch auffielen. Demzufolge ist es denkbar, dass vor 2008 bereits einige BNP-Fälle aufgetreten waren, die jedoch aufgrund der noch niedrigen Alloantikörpertiter der Kühe lediglich subklinisch verliefen und deshalb nicht erfasst werden konnten.

Die Empfehlungen zur Änderung des Kolostrummanagements begründen höchstwahrscheinlich den Rückgang der BNP-Fälle im Jahr 2010. Durch die Rücknahme von PregSure® BVD vom Markt im Frühjahr 2010, aber auch durch die Umstellung des Impfstoffes von PregSure® BVD auf einen anderen oder der vollständige Verzicht auf eine BVD-Impfung, führte höchstwahrscheinlich dazu, dass es zu keinem weiteren Anstieg der Anzahl der BNP-Mütter gekommen war. Trotz dieser Maßnahmen wurden im Jahr 2011 in den Betrieben dieser Studie 45 bislang nicht betroffene BNP-Mütter verzeichnet. Dies zeigt, dass auch nachdem aufgehört wurde, Rinder mit PregSure® BVD zu vakzinieren, weiterhin BNP-Fälle auftraten, wenn auch in geringerer Anzahl.

2009 war der Anteil der durch eine Blutuntersuchung und/oder eine Sektion bestätigten BNP-Fälle mit 66 % am höchsten. Dies ist vermutlich auf die seit 2008 stattgefundenene Verbreitung des Wissens über die Existenz der BNP zurückzuführen. Landwirte und Tierärzte waren aufgefordert, bei der Aufklärung der Ätiologie mitzuwirken, indem sie Fälle meldeten, Proben zur Untersuchung einschickten und BNP-Verdachtsfälle an die Klinik für Wiederkäuer der LMU überwiesen. Auch von Seiten der Landwirte war der Wunsch nach einer raschen Aufklärung groß. Die seit 2010 registrierte Abnahme der Untersuchungsrate liegt möglicherweise an einem Rückgang des Bedarfes, BNP-Fälle weiterhin durch eine Untersuchung abzuklären, da betroffene Landwirte das klinische Bild der BNP mittlerweile sehr gut kennen und eine Blutuntersuchung die Einschätzung der Prognose erkrankter Kälber nicht verbessert. Insgesamt wurde dennoch ein relativ hoher Anteil der BNP-Kälber untersucht, wahrscheinlich aufgrund der Möglichkeit der kostenlosen Untersuchung von eingesandten Blutproben in der Klinik für Wiederkäuer der LMU München und dem Angebot des TGD Bayern, BNP-Verdachtsfälle innerhalb Bayerns kostenfrei abzuholen und zu sezieren. Ohne diese beiden Anlaufstellen wäre das Ergebnis der Untersuchungsrate höchstwahrscheinlich bedeutend schlechter ausgefallen, da Landwirte erfahrungsgemäß keine hohe Bereitschaft zeigen, Geld zur Abklärung eines meist bereits klinisch eindeutigen BNP-Falles auszugeben, für dessen Verlust bislang keinerlei Entschädigung in Aussicht steht.

Bezüglich der Rasse wurde in einem Großteil der teilnehmenden Betriebe BNP-Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh beobachtet. Da 72 der 84 Betriebe aus Bayern stammen, wo Deutsches Fleckvieh die am häufigsten gehaltene Rasse darstellt, ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich. 27 Betriebsleiter registrierten bei verschiedenen anderen Rassen einschließlich Kreuzungsrassen BNP-Kälber, was eine Rasseprädisposition ausschließt. Dieses Ergebnis stimmt mit den Berichten verschiedener Autoren überein, die je nach Land und Region BNP-Kälber bei dort vertretenen Rasse verzeichneten (PARDON et al., 2010).

Die Auswertung dieser Studie ergab, dass bei BNP, wie bereits von anderen Autoren beschrieben (PARDON et al., 2010), keine Geschlechterprädisposition vorliegt.

Die seit Beginn des Auftretens von BNP unverändert niedrige Überlebenschance der BNP-Kälber spiegelt die starke Begrenzung hinsichtlich der Therapiemöglichkeiten wider, die sich auch nach weitgehender Aufklärung der Ätiologie nicht verbessern konnten. Eine Zunahme des Anteils der Überlebenden wäre aufgrund der spekulierten Abnahme des Alloantikörpertiters denkbar, ließ sich jedoch zum Zeitpunkt der Studie nicht erkennen.

Die teilweise schlechtere Entwicklung der Kälber, die den Ausbruch der BNP überlebt hatten, hängt vermutlich mit der während der Erkrankung durchlaufenen Immunsuppression, den daraus resultierenden Sekundärerkrankungen und deren möglichen Langzeitfolgen zusammen.

Keines der Kälber der Überlebenden BNP-Tiere wurde hinsichtlich der BNP auffällig, was infolge der Ätiologie dieser Erkrankung auch nicht zu erwarten war, da bei den Tieren PregSure® BVD nicht mehr eingesetzt wurde.

Die geringe Anzahl an BNP-Kälbern pro Kuh hängt mit der Umstellung des Kolostrumsmanagements bereits nach dem ersten BNP-Kalb und mit dem Abgang der BNP-Mütter aus dem Bestand zusammen. Denkbar ist auch, dass in Betrieben ohne weitere BNP-Fälle trotz fortwährender Verfütterung des Kolostrums der BNP-Mütter an deren Kälber, subklinische BNP-Kälber geboren und fälschlicherweise als „Nicht-BNP-Kälber“ eingestuft wurden. Möglicherweise erfüllten auch einige der nachfolgend geborenen Kälber nicht die genetischen Voraussetzungen für die Erkrankung an BNP, und es wurden deshalb keine weiteren Fälle bekannter BNP-Mütter beobachtet. Eine weitere Option ist, dass der Alloantikörpertiter nach Beendigung des Einsatzes von PregSure® BVD kontinuierlich gesunken und u.U. bei der nächsten Kalbung nicht mehr ausreichend hoch war, um beim nächsten Nachkommen (klinische) BNP auszulösen. Gegen eine derart rasche Abnahme des Alloantikörpertiters spricht jedoch die Existenz von BNP-Müttern, die 48 Monate nach der letzten Impfung mit PregSure® BVD das erste BNP-Kalb gebaren. Da die Titerhöhe der alloreaktiven Antikörper zwischen einzelnen BNP-Müttern stark variiert (BRIDGER et al., 2011), sind jedoch unterschiedliche Verläufe denkbar.

Gründe, weshalb manche Kühe zwei oder sogar drei BNP-Kälber hatten, sind entweder ein Fehlen der Umstellung des Kolostrummanagements oder bei Umstellung der Kolostrumversorgung der Einsatz von Biestmilch anderer

PregSure® BVD geimpfter Kühe. Einige BNP-Mütter hatten noch vor der Erkenntnis über die ausschlaggebende Rolle des Kolostrums bereits mehrere BNP-Kälber zur Welt gebracht.

Während PARDON et al. (2010) berichteten, dass es sich bei 40 % der von ihnen registrierten BNP-Mütter um Färsen handelte, waren es in dieser Studie lediglich 16 % Färsen. Möglicherweise ist das Ergebnis in einem anderen Impfschema begründet. In bisherigen Veröffentlichungen wurde auf dieses nicht näher eingegangen. Mit 25 bzw. 27 % sind die Ergebnisse hinsichtlich des Anteils der Kühe, die bei der zweiten oder dritten Kalbung das erste BNP-Kalb geboren hatten, sehr ähnlich. Im Gegensatz dazu weicht der Anteil von 18 % der Viertgebärenden in dieser Studie deutlich von den beschriebenen 5 % ab. Darüber hinaus befanden sich 12 % der Kühe aus dieser Studie in der fünften oder sogar einer späteren Laktation, als das erste BNP-Kalb registriert wurde. Die Tatsache, dass ältere Kühe seltener unter den BNP-Müttern vertreten sind, hängt höchstwahrscheinlich mit der relativ kurzen durchschnittlichen Nutzungsdauer der Rinder zusammen. 2010 lag das durchschnittliche Abgangsalter der Kühe in Bayern bei 5,5 Jahren (LKV, 2012), was diese Vermutung bekräftigt. Vermutlich ist das Abgangsalter der Rinder in Belgien noch niedriger, was zu einem geringen Anteil an BNP-Müttern in höheren Laktationsnummern führte.

Das Ergebnis, dass sich zum Zeitpunkt der Befragung ein statistisch signifikant höherer Anteil der Landwirte aus der Gruppe der niedrigen Inzidenz von allen BNP-Müttern getrennt hatte, lag daran, dass sich in Beständen mit niedriger Inzidenz lediglich einzelne BNP-Mütter befanden und die Landwirte somit nur den Verlust einzelner Kühe bewältigen mussten. In Betrieben mit hoher Inzidenz hingegen wäre die Entfernung aller BNP-Mütter mit hohen wirtschaftlichen Verlusten verbunden gewesen, weshalb sich der Großteil der Landwirte aus dieser Gruppe vor allem für die Umstellung der Kolostrumversorgung entschieden hatte.

7. Kälbergesundheit

CARLIN (2011) spekulierte bereits über eine mögliche Verschlechterung der Kälbergesundheit in BNP-Betrieben aufgrund der subklinischen Form der BNP, die durch Immunsuppression zu einem erhöhten Infektionsrisiko führt. Bislang existierte jedoch noch keine Studie, die Hinweise oder gar eine Bestätigung dafür lieferte.

Aufgrund des Fehlens von Therapiemöglichkeiten und der daraus resultierenden schlechten Prognose bei Erkrankung an BNP war eine Zunahme der Kälberverluste in BNP-Betrieben zu erwarten. Zur Veranschaulichung der Zunahme wurden die Anteile der verendeten Kälber von vier bis fünf Jahren vor dem Auftreten der BNP mit den Anteilen eines gleich langen Zeitraumes seit Beobachtung von BNP-Fällen verglichen. Der Anstieg des Medians in der Gruppe mit hoher Inzidenz von 1,5 % vor Auftreten der BNP auf 5,5 % seit den ersten BNP-Fällen spiegelt die z.T. enormen Verluste wider, die in den Beständen aufgrund der BNP entstanden sind. Der Vergleich der Verluste abzüglich der an BNP verendeten Kälber, lieferte zwar einen Anstieg der Kälberverluste seit dem Auftreten von BNP, der sich jedoch nicht als statistisch signifikant darstellte. Infolge des spekulierten Anstiegs der Erkrankungsinzidenz in BNP-Betrieben wäre auch eine Zunahme der Verluste unabhängig von an BNP verendeter Kälber vorstellbar gewesen, konnte durch den Vergleich in dieser Studie allerdings nicht bestätigt werden, da der Anstieg der Verluste überwiegend der BNP zuzuschreiben war.

Da 15 aller teilnehmenden Landwirte angaben, seit Auftreten der BNP vermehrt Kälbererkrankungen aufzuzeichnen, ist in einzelnen Betrieben von einer Verschlechterung der Kälbergesundheit auszugehen. Allerdings beruhten diese Ergebnisse auf subjektivem Empfinden der einzelnen Landwirte, da für die Angaben keine Belege vorhanden waren. Einzelne Landwirte, vor allem aus Betrieben mit hoher Inzidenz, registrierten vermehrt Kümmerer seit den ersten BNP-Fällen. Möglicherweise wirkt sich die Immunsuppression bei subklinischer BNP nachhaltig auf die weitere Entwicklung der Kälber aus.

Aufgrund dessen, dass sich die Anzahl der behandelten Kälber in Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz vor dem Auftreten der BNP nicht signifikant von der Anzahl seit dem BNP-Geschehen unterscheidet, scheint eine Erhöhung der

Erkrankungsinzidenz bei Kälbern zumindest in dieser Inzidenzgruppe unwahrscheinlich zu sein. In Beständen mit hoher Inzidenz konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied der Anzahl behandelter Kälber zwischen den miteinander verglichenen Zeiträumen ermittelt wurde. Dieses Ergebnis, sowie der vermehrte Einsatz von Halofuginon- und Vitamin E/Selen-Präparaten in den Jahren 2006 bis 2011 liefert einen Hinweis dafür, dass in BNP-Betrieben seit dem Auftreten des hämorrhagischen Syndroms vermehrt behandlungswürdige Erkrankungsfälle auftreten. Möglicherweise ist die Anzahl der subklinischen BNP-Fälle in Betrieben mit hoher Inzidenz größer als in solchen mit niedriger Inzidenz, weshalb ein Einfluss der BNP auf die Kälbergesundheit vor allem in Betrieben mit hoher Inzidenz erkennbar ist. Die vermehrte Durchführung von Mutterschutzimpfungen im Zeitraum 2006-2011 in BNP-Betrieben beider Inzidenzgruppen kann möglicherweise auf einen erhöhten Bedarf an Vorbeugemaßnahmen gegen Kälberdurchfall zurückgeführt werden. Die Impfstoffe Lactovac C® und Rotavec Corona® sind beispielsweise bereits seit 1999 bzw. 2000 zugelassene Mutterschutzimpfstoffe (PEI, 2005), weshalb ausgeschlossen werden kann, dass eine Neueinführung dieser Impfstoffe eine Erhöhung der Frequenz von Mutterschutzimpfungen vortäuscht. Dieses Ergebnis liefert einen weiteren Hinweis dafür, dass sich die Kälbergesundheit in einigen Betrieben seit Auftreten der BNP verschlechtert haben könnte. Die tendenziell häufigere Durchführung der Impfung gegen Rinder Grippe seit 2006 kann zusammen mit vorangegangenen Ergebnissen, vor allem im Zusammenhang mit der Erhöhung der Anzahl an Behandlungen von Kälbern in Betrieben mit hoher Inzidenz, als ein weiteres Indiz für eine Verschlechterung der Kälbergesundheit aufgrund der BNP angesehen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen führen zu der Annahme, dass nicht nur aufgrund des Totalverlustes verendeter BNP-Kälber, sondern auch infolge der durch die subklinische BNP bedingte Zunahme der Inzidenz von Kälberkrankheiten und deren Behandlungen, den Landwirten aus BNP-Betrieben ein nicht unerheblicher zusätzlicher Schaden entstehen kann. Zur Absicherung der Vermutung des Zusammenhanges zwischen der BNP und dem gehäuftem Auftreten von Kälberkrankheiten, wären jedoch weiterführende Untersuchungen, vor allem zur Aufklärung der Inzidenz der subklinischen BNP nötig gewesen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Frederike Reichmann (2012)

Fall-Kontroll-Studie zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie in Betrieben mit hoher und niedriger Inzidenz

Die Inzidenz der Bovinen Neonatalen Panzytopenie (BNP) variiert zwischen einzelnen Betrieben sehr stark (0,3-20 %). Aus diesem Grund sollten im Rahmen der vorliegenden Studie Faktoren ermittelt werden, die Einfluss auf die Höhe der Inzidenz haben können. Dazu wurde zunächst die Inzidenz von 255 in einer Datenbank der Klinik für Wiederkäuer der LMU München registrierten BNP-Betriebe berechnet, nachdem die Gesamtanzahl der BNP-Fälle je Bestand und der Zeitraum, in welchem diese aufgetreten waren, ermittelt wurden. Für die Studie wurden dann 35 Betriebe mit hoher BNP-Inzidenz ($> 6,5$ %) und 49 Bestände, die eine niedrige BNP-Inzidenz ($\leq 6,5$ %) aufwiesen, hinsichtlich der BVD-Impfung, des Kolostrummanagements und der Kälbergesundheit vergleichend untersucht.

In den näher untersuchten 84 BNP-Betrieben wurden zwischen 01.01.2005 und 31.08.2011 insgesamt 521 BNP-/BNP-Verdachtsfälle dokumentiert. Bei 298 wurde BNP durch eine Blutuntersuchung und/oder eine Sektion bestätigt. Die restlichen Verdachtsfälle waren nicht untersucht. Bei den BNP-Kälbern bestand weder eine Rasse- noch eine Geschlechterprädisposition. Nur 8,6 % der BNP-Kälber überlebten die Erkrankung. Der Anteil der BNP-Mütter betrug in Betrieben mit niedriger Inzidenz zwischen ein und 16 %, in Beständen mit hoher Inzidenz zwischen sieben und 40 %. In beiden Inzidenzgruppen hatte der Großteil der BNP-Mütter lediglich ein Kalb, das an BNP erkrankte. Aufgrund des Auftretens von BNP-Fällen wurden bis zu 15 Kühe pro Bestand geschlachtet.

Landwirte aus Betrieben mit hoher Inzidenz setzten das Erstkolostrum häufiger und über eine größere Anzahl von Mahlzeiten ein als Landwirte der Gruppe mit niedriger Inzidenz. Ein erhöhtes Risiko für eine hohe BNP-Inzidenz entstand auch durch die Verfütterung von Mischkolostrum. Das Volumen pro Mahlzeit und die Dauer der Biestmilchversorgung unterschieden sich zwischen den beiden

Inzidenzgruppen nicht voneinander.

In 30 der 35 Betriebe mit hoher Inzidenz wurde das Kolostrummanagement dahingehend umgestellt, dass BNP-Kolostrum entsorgt und Nachkommen der BNP-Mütter mit Biestmilch anderer Kühe aus dem eigenen Bestand oder in Einzelfällen aus einem Nachbarbetrieb versorgt wurden. In acht dieser Betriebe wurden seitdem keine neuen BNP-Fälle beobachtet, 22 Betriebsleiter registrierten erneut Fälle von BNP. Drei Landwirte hatten alle BNP-Mütter verkauft und zwei, die weiterhin BNP-Kolostrum einsetzten, registrierten keine neuen Fälle mehr. 16 Betriebsleiter der Gruppe mit niedriger Inzidenz hatten alle BNP-Mütter aus dem Bestand entfernt. Von 19 Betriebsleitern, die eine Veränderung der Kolostrumversorgung eingeführt hatten, beobachteten elf keine weiteren BNP-Kälber mehr. Insgesamt 14 Betriebsleiter verfütterten weiterhin BNP-Kolostrum an Kälber, woraufhin in vier Betrieben erneut BNP-Fälle von bereits bekannten BNP-Müttern auftraten.

Das Schema der BVD-Impfung unterschied sich zwischen den Inzidenzgruppen dahingehend, dass in Betrieben mit niedriger Inzidenz häufiger keine Grundimmunisierung durchgeführt wurde, der Abstand der beiden Impfungen der Grundimmunisierung häufig größer war als in Betrieben mit hoher Inzidenz und dass ein höherer Anteil der Landwirte aus der Gruppe mit niedriger Inzidenz Rinder bereits ab einem Alter von drei Monaten grundimmunisieren ließ. In Beständen mit hoher Inzidenz wurde PregSure® BVD tendenziell länger eingesetzt und BNP-Mütter aus diesen Betrieben wiesen eine höhere Anzahl an Impfungen mit der Vakzine auf als solche aus Betrieben mit niedriger Inzidenz. Es wurden BNP-Mütter registriert, die vier Jahre nach der letzten Impfung mit PregSure® BVD das erste BNP-Kalb geboren hatten.

Betriebsleiter der Gruppe mit hoher BNP-Inzidenz verzeichneten seit dem Auftreten der BNP eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Behandlungen von Kälbern unter vier Wochen aufgrund von Durchfall, Lungen- und Nabelentzündung. Zusammen mit dem vermehrten Einsatz von Halofuginon, Vitamin E/ Selen, Mutterschutzimpfungen und Impfungen gegen Rinderrippe in beiden Inzidenzgruppen seit dem Auftreten von BNP, kann angenommen werden, dass seit dem Vorkommen von BNP vermehrt behandlungswürdige Erkrankungsfälle auftreten, die möglicherweise auf subklinische BNP zurückzuführen sind. Die Ergebnisse der Untersuchungen führen zu der

Annahme, dass nicht nur aufgrund des Totalverlustes verendeter BNP-Kälber, sondern auch infolge der durch die subklinische BNP bedingte Zunahme der Inzidenz von Kälberkrankheiten und deren notwendige Behandlungen, den Landwirten aus BNP-Betrieben ein nicht unerheblicher zusätzlicher Schaden entstehen kann.

Da über die Hälfte der 1210 BNP-und BNP-Verdachtsfälle aus 255 Betrieben dem Paul-Ehrlich-Institut nicht gemeldet wurden und 57 % der Betriebe dem Institut nicht bekannt waren, kann von einem beträchtlichen „underreporting“ gesprochen werden.

VII. SUMMARY

Frederike Reichmann (2012)

Case-control-study of Bovine Neonatal Pancytopenia in farms with high and low incidence

The incidence of Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP) varies greatly between affected farms (0.3-20 %). The objective of this study was to identify risk factors that influence the number of cases of BNP. In order to achieve this goal, the database of the Clinic for Ruminants of the LMU that contains the calculated herd incidence of BNP for 255 farms, was analysed. Based on those results, 35 farms with high incidence (> 6.5 %) and 49 farms with low incidence (≤ 6.5 %) of BNP were selected and surveyed in regard to vaccination protocols for BVD, colostrum management and general calf health data.

Altogether, a total of 521 BNP cases were documented between the 1st of January 2005 and the 31st of August 2011 on those 84 study farms.

The diagnosis was confirmed in 298 of these cases either by laboratory analysis or necropsy or both; in the remaining 323 cases no analysis or necropsy was performed. No breed or gender predisposition was found. Only 8.6 % of all calves diagnosed with or suspected to have BNP survived the disease. The percentage of BNP dams was between one and 16 % in herds with low incidence and was seven to 40 % in high incidence herds. The majority of BNP dams in both groups had only one calf clinically affected with BNP. Most BNP calves were delivered by cows in their first to fourth lactation. Up to 15 cows per farm were culled because of their calves had BNP.

On high incidence farm owners used the first milking more frequently and for longer periods (more feedings) compared to low incidence herds. A higher risk for developing BNP was correlated with the use of pooled colostrum. The amount of colostrum per feeding and the duration of colostrum being fed were not different between the two groups.

In 30 out of the 35 high incidence herds, farmers decided to change the colostrum management after the occurrence of BNP cases and discarded milk from BNP dams. Calves were fed with colostrum harvested from other cows on the same farm; in some cases they received colostrum from neighbouring farms. In eight of those herds no new cases of BNP were registered; 22 owners recorded new cases after the implementation of these changes. Three owners of high incidence herds sold all BNP dams; in two herds where feeding colostrum from BNP dams was continued no new cases occurred.

Out of the low incidence group, all BNP dams were sold from 16 farms. Eleven out of 19 farmers that implemented the changes in colostrum feeding did not notice any new cases. 14 owners continued to feed colostrum from BNP dams and four of them had calves with BNP that were born to cows already known to be BNP dams.

The vaccination protocol for BVD was different in the two groups: In herds with low incidence initial immunizations were rarely carried out or the time span between vaccinations for the initial immunization was longer than in herds with high incidence. A higher percentage of owners of the low incidence group started vaccinations as early as three months of age. In herds with high incidence PregSure® BVD had been used for a longer period of time and BNP dams out of these herds had received more doses of the vaccine than those out of the low incidence herds. BNP calves were born to dams as late as four years after the vaccine had been given last.

Herd owners in the high incidence group noted a higher number of treatments for calves under the age of four weeks for pneumonia, diarrhea and umbilical infection since BNP cases had been diagnosed. Also, the increase in use of halofuginon, Vitamin E and selenium, dry cow vaccines for the prevention of diarrhea in calves and vaccinations for the prevention of pneumonia in calves since the detection of BNP indicates a rise in ill health.

The results of the study lead to the assumption that the loss due to BNP did not only include the case fatalities but also an increase in concurrent diseases and treatments so that the economic impact for affected owners was significant and higher than initially assumed. Furthermore, it was noted that official agencies

were only notified about 57 % of the cases that were included in this study and it has to be expected that the true incidence of BNP cases is much higher due to considerable underreporting.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Agrawal S, Kishore MC. MHC class I gene expression and regulation. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9: 795-812.

Ammann VJ, Fecteau G, Helie P, Desnoyer M, Hebert P, Babkine M. Pancytopenia associated with bone marrow aplasia in a Holstein heifer. *Can Vet J* 1996; 37: 493-5.

Baker LC, Kameneva MV, Watach MJ, Litwak P, Wagner WR. Assessment of bovine platelet life span with biotinylation and flow cytometry. *Artif Organs* 1998; 22: 799-803.

Ballingall KT. Genes and the development of bovine neonatal pancytopenia. *Vet J* 2011; 190: 187-8.

Ballingall KT, Nath M, Holliman A, Laming E, Steele P, Willoughby K. Lack of evidence for an association between MHC diversity and the development of bovine neonatal pancytopenia in Holstein dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 141: 128-32.

Bastian M, Holsteg M, Hanke-Robinson H, Duchow K, Cussler K. Bovine Neonatal Pancytopenia: is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies? *Vaccine* 2011; 29: 5267-75.

Bell CR, Scott PR, Penny CD. Ten Cases of "Bleeding Calf Syndrome" in a Scottish beef herd: Epidemiology. In: Satellite Symp. "Haemorrhagic Diathesis in Calves", *Europ. Buiatrics Forum*, 2009, Marseille; 5.

Bell CR, Scott PR, Kerr MG, Willoughby K. Possible preventive strategy for bovine neonatal pancytopenia. *Vet Rec* 2010; 167: 758.

Bridger PS, Bauerfeind R, Wenzel L, Bauer N, Menge C, Thiel HJ, Reinacher M, Doll K. Detection of colostrum-derived alloantibodies in calves with bovine

neonatal pancytopenia. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 141: 1-10.

Brugère-Picoux J. Bleeding disorder in young calves in France. In: Satellite Symp. "Haemorrhagic Diathesis in Calves", Europ. Buiatrics Forum, 2009, Marseille; 10.

Carlin A. Epidemiologische Untersuchung zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie (BNP). Eine Fall-Kontroll-Studie. Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München 2011

Corbiere F, Foucras G, Lacroux C, Meyer G, Schelcher F. Haemorrhagic diathesis syndrome: clinical and epidemiological findings of 48 suspected cases in France, 2007-2009. In: Satellite Symp. "Haemorrhagic Diathesis in Calves", Europ. Buiatrics Forum, 2009, Marseille; 11.

Deutskens F, Lamp B, Riedel CM, Wentz E, Lochnit G, Doll K, Thiel HJ, Rumenapf T. Vaccine-induced antibodies linked to bovine neonatal pancytopenia (BNP) recognize cattle major histocompatibility complex class I (MHC I). *Vet Res* 2011; 42: 97.

Dimmock CK, Bell K. Haemolytic disease of the newborn in calves. *Aust Vet J* 1970; 46: 44-7.

Dowsett KF, Dimmock CK, Hill MW. Haemolytic disease in new born calves. *Aust Vet J* 1978; 54: 65-7.

Dziczkowski JS, Anderson KC. Transfusion biology and therapy. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16. edn. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds.: McGraw-Hill 2005: 662-7.

Ellis-Iversen J, Colloff A. Epidemiological analysis of GB cases. In: Satellite Symposium "Haemorrhagic diathesis in calves", Europ. Buiatrics Forum, 2009, Marseille; 6.

Foucras G, Corbiere F, Tasca C, Pichereaux C, Caubet C, Trumel C, Lacroux C, Franchi C, Burlet-Schiltz O, Schelcher F. Alloantibodies against MHC Class I: A Novel Mechanism of Neonatal Pancytopenia Linked to Vaccination. *J Immunol* 2011; 187: 6564-70.

Friedrich A, Carlin A, Assad A, Sauter-Louis CM, Rademacher G, Klee W. Increase in the incidence of a bleeding disorder in young calves: Epidemiological data from Germany. In: Satellite Symp. "Haemorrhagic Diathesis in Calves", Europ. Buiatrics Forum, 2009a, Marseille; 15-6.

Friedrich A, Rademacher G, Weber BK, Kappe E, Carlin A, Assad A, Sauter-Louis CM, Hafner-Marx A, Büttner M, Böttcher J, Klee W. Gehäuftes Auftreten von hämorrhagischer Diathese infolge Knochenmarkschädigung bei jungen Kälbern. *Tierärztliche Umschau* 2009b; 64: 423-31.

Friedrich A, Buttner M, Rademacher G, Klee W, Weber BK, Muller M, Carlin A, Assad A, Hafner-Marx A, Sauter-Louis CM. Ingestion of colostrum from specific cows induces Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP) in some calves. *BMC Vet Res* 2011; 7: 10.

Gentile A, Rosignoli C, Pravettoni D, Testoni S, Bettini G, Belloli A. Pancytopenia and haemorrhagic diathesis in calves: Italian experience. In: Proc. Satellite Symp. "Haemorrhagic Diathesis in Calves", Europ. Buiatrics Forum, 2009, Marseille; 14.

Heinritzi K, Plonait H. Blutkrankheiten. In: *Lehrbuch der Schweinekrankheiten*, 4. edn. Waldmann KH, Wendt M, eds. Stuttgart: Parey 2004: 182-97.

Holliman A, Willoughby K, Scholes S, Colloff A, Caldow G, Howie F, Smith R, Lambton S, Bell C. Bovine Neonatal Pancytopenia: Results of a 2 Year Study into this Emerging Disease in the United Kingdom. In: *AAVLD Annual Conference*, 2011, Buffalo; 97.

Kaplan C. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopaenia. *Orphanet J Rare*

Dis 2006; 1: 39.

Kappe EC, Halami MY, Schade B, Alex M, Hoffmann D, Gangl A, Meyer K, Dekant W, Schwarz BA, Johne R, Buitkamp J, Bottcher J, Muller H. Bone marrow depletion with haemorrhagic diathesis in calves in Germany: characterization of the disease and preliminary investigations on its aetiology. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 2010; 123: 31-41.

Klemm A. Auftreten von Boviner Neonataler Panzytopenie und begleitende hämatologische Untersuchungen bei Kälbern in einer 1.500er Milchviehanlage. Tierärztliche Umschau 2010; 65: 257-70.

Krappmann K, Weikard R, Gerst S, Wolf C, Kuhn C. A genetic predisposition for bovine neonatal pancytopenia is not due to mutations in coagulation factor XI. Vet J 2011; 190: 225-9.

Langford G, Knott SG, Dimmock CK, Derrington P. Haemolytic disease of newborn calves in a dairy herd in Queensland. Aust Vet J 1971; 47: 1-4.

LKV. Jahresberichte für verschiedene Produktionszweige. http://www.lkv.bayern.de/media/mlp_10_aus.pdf: LKV Bayern e.V. 2012

Lunn DP, Butler DG. Idiopathic thrombocytopenic purpura in a Holstein bull. Can Vet J 1991; 32: 559-61.

McClure JJ, Parish SM. Diseases caused by allogeneic incompatibilities. In: Large Animal Internal Medicine, 2. edn. Smith BP, ed.: Mosby 1996: 1862.

Meurer DG, Wolf S. Immunpathologie. In: Allgemeine Pathologie Kompendium für die Veterinärmedizin, 2. edn. Meurer DG, Wolf S, eds. Stuttgart: Schattauer 2007: 125-82.

Mizuno NS, Perman V, Bates FW, Sautter JH, Schultze MO. Life span of

thrombocytes and erythrocytes in normal and thrombocytopenic calves. Blood 1959; 14: 708-19.

Pardon B, De Bleecker K, Steukers L, Dierick J, Saey V, Maes S, Vercauteren G, De Clercq K, Ducatelle R, Deprez P. Neonatal haemorrhagic diathesis in Belgium: Epidemiology. In: Satellite Symp. "Haemorrhagic Diathesis in Calves", Europ. Buiatrics Forum, 2009, Marseille; 8.

Pardon B, Steukers L, Dierick J, Ducatelle R, Saey V, Maes S, Vercauteren G, De Clercq K, Callens J, De Bleecker K, Deprez P. Haemorrhagic diathesis in neonatal calves: an emerging syndrome in Europe. Transbound Emerg Dis 2010; 57: 135-46.

Pardon B, Stuyven E, Stuyvaert S, Hostens M, Dewulf J, Goddeeris BM, Cox E, Deprez P. Sera from dams of calves with bovine neonatal pancytopenia contain alloimmune antibodies directed against calf leukocytes. Vet Immunol Immunopathol 2011; 141: 293-300.

PEI. Rinderimpfstoffe. http://www.pei.de/nn_161796/DE/arzneimittel/vet-mittel/rinder/rinder-node,templateId=renderPlain,gtp=161826__3D1.html?__nnn=true: PEI 2005 2011

PEI. Aktuelle Informationen zum Impfstoff PregSure BVD. http://www.pei.de/cln_227/nn_1686480/DE/infos/tieraerzte/pharm-vet/uaw-vet/bnp/110831-bnp-ruecknahme-zulassung.html: Paul-Ehrlich-Institut 2011a

PEI. Jahresbericht 2009/2010. Wenn Kälber Blutschwitzen http://www.pei.de/cln_227/nn_157234/SharedDocs/Downloads/institut/jahresberichte/jahresbericht-2009-2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/jahresbericht-2009-2010.pdf: Paul Ehrlich Institut 2011b

Pfeiffer D (2010) Veterinary Epidemiology: An Introduction. Wiley-Blackwell,

Oxford, UK

Pfizer. Wichtige Informationen zu PregSure® BVD und zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie (BNP). Informationsschreiben. 2011.

Piontkowski A. Bovine Neonatale Panzytopenie (BNP)– „Blutschwitzen der Kälber“

Versuch einer ätiologischen Annäherung
<http://www.amtstierarzt.de/fachthemen/tierseuchenbekaempfung/432-blutschwitzen-der-kaelber>: Bundesverband der beamteten Tierärzte e.V. 2011

SAC. SAC Veterinary Services disease surveillance report for May. Veterinary Record 2008; 163: 103-6.

Sauter-Louis C, Carlin A, Friedrich A, Assad A, Reichmann F, Rademacher G, Heuer C, Klee W. Case control study to investigate risk factors for bovine neonatal pancytopenia (BNP) in young calves in southern Germany. Prev Vet Med 2012;

Schroter P, Kuiper H, Holsteg M, Puff C, Haas L, Baumgartner W, Ganter M, Distl O. [Reproducibility of bovine neonatal pancytopenia (BNP) via the application of colostrum]. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 2011; 124: 390-400.

Selbitz H-J, Moos M. Bovine Virusdiarhöe/ Mucosal Disease (BVD/ MD). In: Tierärztliche Impfpraxis, 3. ednStuttgart, Germany: Enke 2006: 25.

Shimada A, Onozato T, Hoshi E, Togashi Y, Matsui M, Miyake Y, Kobayashi Y, Furuoka H, Matsui T, Sasaki N, Ishii M, Inokuma H. Pancytopenia with bleeding tendency associated with bone marrow aplasia in a Holstein calf. J Vet Med Sci 2007; 69: 1317-9.

Silvestre-Ferreira AC, Pastor J. Feline neonatal isoerythrolisis and the importance of feline blood types. Vet Med Int 2010; 2010: 753726.

Smolenaars AJG, Mars MH. Epidemiologic and diagnostic results of haemorrhagic disease syndrome in calves in The Netherlands. In: Satellite Symposium "Haemorrhagic diathesis in calves", Eruop. Buiatrics Forum, 2009, Marseille; 7.

Stöber M. Fütterungs-, mangel- oder vergiftungsbedingte Krankheiten des Blutes. In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes, 5. edn Stuttgart: Parey 2006c: 226-53.

Valli VEO. Hematopoetic System. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals, 5. edn. Maxie MG, ed.: Elsevier 2007: 107-324.

wdk.vetmed.uni-muenchen.de. BNP ("Blutungssyndrom").
<http://www.wdk.vetmed.uni-muenchen.de/publikationen/diathese1/index.html>:
Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der LMU München
2012

Willoughby K, Gilray J, Maley M, Dastjerdi A, Steinbach F, Banks M, Scholes S, Howie F, Holliman A, Baird P, McKillen J. Lack of evidence for circovirus involvement in bovine neonatal pancytopenia. Vet Rec 2010; 166: 436-7.

Wirsing CH, Finger H, Ströder J. Einfluß maternaler Antikörper auf primäre und sekundäre Immunantwort des juvenilen Organismus. Journal of Molecular Medicine 1979; 57: 75-9.

Witt K, Weber CN, Meyer J, Buchheit-Renko S, Muller KE. Haematological analysis of calves with bovine neonatal pancytopenia. Vet Rec 2011; 169: 228.

IX. ANHANG

1. Fragebogen 1 und 2

Fragebogen 1 zur Ermittlung der Inzidenz

Datum der Befragung:

Betriebsleiter:

Hoftierarzt:

Anzahl der Kühe:

Durchschnittliche Anzahl der Kalbungen pro Jahr

BNP-Fälle:

Gesamtanzahl:

Anzahl 2011: ____; davon überlebt: ____

bestätigte Fälle: ____; via Blutuntersuchung: ____

via Sektion: ____

Anzahl 2010: ____; davon überlebt: ____

bestätigte Fälle: ____; via Blutuntersuchung: ____

via Sektion: ____

Anzahl 2009: ____; davon überlebt: ____

bestätigte Fälle: ____; via Blutuntersuchung: ____

via Sektion: ____

Anzahl 2008: ____; davon überlebt: ____

bestätigte Fälle: ____; via Blutuntersuchung: ____

via Sektion: ____

Anzahl 2007: ____; davon überlebt: ____

bestätigte Fälle: ____; via Blutuntersuchung: ____

via Sektion: ____

Anzahl 2006: ____; davon überlebt: ____

bestätigte Fälle: ____; via Blutuntersuchung: ____

via Sektion: ____

Anzahl 2005: ____; davon überlebt: ____

bestätigte Fälle: ____; via Blutuntersuchung: ____

via Sektion: ____

Impfungen**Mutterschutzimpfung**Impft ☐Impft nicht mehr ☐Noch nie geimpft ☐**BVD/MD-Impfung**Impft ☐

Aktueller Impfstoff:

Impfstoffwechsel:

Nein ☐Ja ☐ Jahr des Wechsels:

Zuvor eingesetzter Impfstoff:

Einsatzdauer des Impfstoffes:

Impft nicht mehr ☐

Jahr der letzten Impfung:

Grund für verändertes Impfverhalten:

Noch nie geimpft ☐**Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie**Vorhanden ☐Nicht vorhanden ☐

Fragebogen 2

Datum: _____

1. Allgemeines

1.1 Betriebsleiter: _____

1.2 Rasse/n: _____

Falls mehrere Rassen, welche Rasse macht den Hauptanteil aus: _____

Falls mehrere Rassen, bei welcher Rasse traten Bluterkälber auf: _____

1.3 Durchschnittliche Gesamtanzahl der Kühe: _____

1.4 Durchschnittliche Gesamtanzahl der Kalbungen pro Jahr: _____

1.5 Werden Kälber verkauft?

Ja ☐ Alter beim Verkauf: _____

Durchschnittliche Anzahl pro Jahr: _____

Nein ☐

1.6 Sind Sie damit einverstanden, dass wir ggf. Ihren Hoftierarzt kontaktieren?

Ja ☐ Nein ☐

1.7 Wer ist Ihr Hoftierarzt: _____

1.8 Haben Sie in den letzten 10 Jahren den Hoftierarzt gewechselt?

Nein ☐

Ja ☐ Wer war vorher Ihr Hoftierarzt: _____

2. Biestmilchversorgung

2.1 Informationen zum Erstkolostrum

(= Biestmilch, die bei der ersten Melkzeit nach der Geburt ermolken wird)

Wann bekommen neugeborene Kälber das Erstkolostrum:

_____ Stunden nach der Geburt

Wie viel Erstkolostrum bekommt ein Neugeborenes: _____ Liter

Über wie viele Mahlzeiten bekommt das Neugeborene die erste Biestmilch?

Nur bei der ersten Mahlzeit ☐

Die erste Biestmilch wird aufbewahrt und dem Kalb über mehrere

Mahlzeiten angeboten ☐ Nämlich über _____ Mahlzeiten

2.2 Informationen zur Biestmilch

(= Milch der ersten Tage nach der Geburt, die nicht an die Molkerei abgegeben werden darf)

Wie oft und wie lange bekommen Neugeborene Biestmilch:

_____mal täglich über _____Tage

Wie viel Biestmilch wird pro Mahlzeit angeboten: _____ Liter

Bekommen Neugeborene Mischkolostrum (von verschiedenen Kühen):

Nein ☐

Ja ☐ ab wann bekommen sie Mischkolostrum?

von Anfang an ☐ oder

erst nach _____ Mahlzeiten (Anzahl eintragen)

2.3 Was bekommen die Kälber nach der Biestmilchphase?

a) Vollmilch ☐

auch Vollmilch von „Blutermüttern“ ☐

nur Vollmilch von anderen Kühen (keine „Blutermütter“) ☐

sowohl Vollmilch von „Blutermüttern“ als auch von anderen ☐

b) Milchaustauscher ☐

2.4 Falls Sie mehrere Rassen halten, haben Sie beobachtet, dass Kälber einer Rasse grundsätzlich schlechter trinken als andere?

Ja ☐ Kälber der Rasse/n: _____

Nein ☐

2.5 Haben Sie in den letzten Jahren die Biestmilchversorgung verändert?

Ja ☐

Was haben Sie verändert:

Wann haben Sie diese Veränderung eingeführt: _____

Haben Sie trotz der Veränderung Bluterkälber?

Ja ☐ von bekannten „Blutermüttern“ ☐

von neuen „Blutermüttern“ ☐

Nein ☐

Sind Probleme durch die veränderte Biestmilchversorgung
entstanden? (z.B. vermehrt Durchfall etc.)

Ja ☐ welche Probleme: _____

Nein ☐

Nein ☐

2.6 Versorgung der Kälber von „Blutermüttern“

Wie werden die Kälber von bekannten „Blutermüttern“ versorgt?

Wählen Sie unter a) bis f) das Zutreffende aus.

a) Mit Biestmilch von der eigenen Mutter ☐

Wie oft: _____ mal täglich über _____ Tage

Geschätzte Menge pro Mahlzeit: _____ Liter

oder

b) Mit Biestmilch von einer anderen Kuh (keine „Blutermutter“) ☐

Wie oft: _____ mal täglich über _____ Tage

Geschätzte Menge pro Mahlzeit: _____ Liter

Wird die Biestmilch von einer Kuh eingesetzt, die nie mit PregSure®
geimpft wurde? Ja ☐ Nein ☐ Sowohl als auch ☐

oder

c) Mit Mischkolostrum von verschiedenen Kühen ☐

Wie oft: _____ mal täglich über _____ Tage

Geschätzte Menge pro Mahlzeit: _____ Liter

Befindet sich Biestmilch einer „Blutermutter“ in dem Mischkolostrum?

Ja ☐ Nein ☐

Wird Biestmilch von Kühen eingesetzt, die nie mit PregSure® geimpft
wurden? Ja ☐ Nein ☐ Sowohl als auch ☐

oder

d) Mit einem Biestmilchersatzpräparat ☐

Wie oft: ____ mal täglich über ____ Tage

Name des Präparats: _____

Geschätzte Menge pro Mahlzeit: ____ Liter

oder

e) Mit Biestmilch von einem anderen Betrieb ☐

Wie oft: ____ mal täglich über ____ Tage

Geschätzte Menge pro Mahlzeit: ____ Liter

Nach welchen Kriterien wurde der Betrieb ausgesucht?

(Impfungen, Status etc.): _____

oder

f) Keiner der oben genannten Punkte trifft zu ☐

Die Kälber von bekannten „Blutermüttern“ werden wie folgt versorgt:

Wie oft: ____ mal täglich über ____ Tage

Geschätzte Menge pro Mahlzeit: ____ Liter

2.7 Was passiert mit der Biestmilch von bekannten „Blutermüttern“?

3. Kälbergesundheit und Kälberverluste

Anhand der nachfolgenden Fragen wollen wir uns einen Überblick über die Kälbergesundheit in Ihrem Bestand verschaffen.

3.1 Wie häufig treten folgende Erkrankungen bei Kälbern bis zu einem Alter von ca. 4 Wochen auf?**a) Durchfall:**sehr oft (>50%) ☐oft (>25-50%) ☐gelegentlich (10-25%) ☐selten (<10%) ☐nie ☐**b) Nabelentzündung**sehr oft (>50%) ☐oft (>25-50%) ☐gelegentlich (10-25%) ☐selten (<10%) ☐nie ☐

c) Lungenentzündung

- sehr oft (>50%) ☐
oft (>25-50%) ☐
gelegentlich (10-25%) ☐
selten (<10%) ☐
nie ☐

d) Trinkschwäche

- sehr oft (>50%) ☐
oft (>25-50%) ☐
gelegentlich (10-25%) ☐
selten (<10%) ☐
nie ☐

e) Sonstiges (Gelenksentzündung, Blutvergiftung, Missbildungen usw.)

- | | |
|------------------------------------------------|----------------------------|
| sehr oft (>50%) <input type="checkbox"/> | welche Erkrankungen: _____ |
| oft (>25-50%) <input type="checkbox"/> | welche Erkrankungen: _____ |
| gelegentlich (10-25%) <input type="checkbox"/> | welche Erkrankungen: _____ |
| selten (<10%) <input type="checkbox"/> | welche Erkrankungen: _____ |
| nie <input type="checkbox"/> | |

3.2 Treten Kälbererkrankungen seit dem ersten Bluterkalb häufiger auf?

- Ja ☐ Welche Krankheiten: _____
Nein ☐

3.3 Treten seit dem ersten Bluterkalb vermehrt Totgeburten auf?

- Ja ☐ Wie viele pro Jahr: _____
Wie viele waren es vorher pro Jahr: _____
Nein ☐

3.4 Hatten Sie in den letzten Jahren vermehrte Tiere, die sich deutlich schlechter entwickelt haben als ihre Artgenossen?

- Ja ☐ In welchen Jahren:
Anteil der Kümmerer in diesen Jahren: zwischen ___ % und ___ %
Wie hoch war der Anteil der Kümmerer davor: ___ % bis ___ %

Nein ☐ Der Anteil der Kümmerer ist unverändert,
er liegt meistens zwischen ___ % und ___ %

3.5 Tabelle „Kälbergesundheit & Kälberverluste“

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Kälbergesundheit und dem Auftreten des Blutungssyndroms junger Kälber aufzudecken, soll in der folgenden Tabelle die Anzahl der erkrankten und verendeten Kälber vor und nach dem Auftreten des ersten Bluterkalbes verglichen werden.

Bestimmen Sie die Anzahl der behandelten Kälber mithilfe Ihrer Stallbucheinträge. Falls Ihnen dies zu zeitaufwändig sein sollte, können Sie Kopien der entsprechenden Seiten aus dem Stallbuch an uns senden, so dass wir die Zahl ermitteln können. Die Unterlagen werden anonym ausgewertet und im Anschluss vernichtet.

Die Zahl der verendeten Kälber entnehmen Sie entweder selbst der HI-Tierdatenbank oder füllen die beiliegende Einverständniserklärung aus, dann hat die Klinik für Wiederkäuer die Möglichkeit dies für Sie zu übernehmen.

Bitte füllen Sie die Tabelle auf der nächsten Seite folgendermaßen aus:

- Spalte a)** Gesamtanzahl der behandelten Kälber pro Jahr bis zu einem Alter von ca. 4 Wochen
- Spalte b)** Hauptgründe für die Behandlung dieser Kälber (Durchfall, Lungenentzündung usw.)
- Spalte c)** Anzahl der verendeten Kälber pro Jahr bis zu einem Alter von ca. 4 Wochen
- Spalte d)** Haupttodesursachen
- Spalte e)** wesentliche Veränderungen im Management, z.B. Wechsel von Anbindehaltung auf Laufstallhaltung, Verwendung von Kälberiglus, Aufstockung/Zukauf, Änderungen der Tränkung, Wechsel der Kälber betreuenden Person usw.

a)

b)

c)

d)

e)

Jahr	Anzahl behandelter Kälber	Hauptgründe für Behandlung	Anzahl verendeter Kälber	Haupt- todesursachen	Änderungen im Management
2011					
2010					
2009					
2008					
2007					
2006					
2005					
2004					
2003					
2002					
2001					
2000					

4. Impfungen & Medikamente

4.1 Impfen Sie gegen BVD/ MD (Mucosal Disease)?

Ja ☐

Nein, nicht mehr ☐

Nein, noch nie ☐

4.2 Falls Sie gegen BVD/ MD impfen oder geimpft haben, was war der Grund für den Beginn der Impfung?

Zutreffendes bitte ankreuzen/eintragen.

a) Vorbeuge/ Prophylaxe ☐

b) BVD-Problem im Bestand ☐

Wurde dies durch Untersuchungen festgestellt? Ja ☐ Nein ☐

c) Andere Gründe: _____

4.3 Falls Sie gegen BVD impfen oder geimpft haben, in welchem Alter werden/wurden Ihre Rinder zum ersten Mal geimpft: _____

4.4 Können Sie anhand Ihrer Aufzeichnungen die Impfungen für jedes Einzeltier nachvollziehen?

Ja ☐

Nein ☐

4.5 Tabelle „BVD/ MD- Impfung“ -- Teil I Grundimmunisierung

Unter der Grundimmunisierung versteht man die ersten Impfungen, die für den Aufbau eines stabilen Immunschutzes notwendig sind. Häufig sind es zwei Impfungen, die in einem kurzen zeitlichen Abstand durchgeführt werden.

Zu Ihrer Information sind nachfolgend die BVD-Impfstoffe, sowie die von den Herstellern empfohlenen Impfschemata aufgeführt.

A) Bovilis® BVD-MD

Grundimmunisierung: 2mal im Abstand von 4 Wochen

Wiederholung/Auffrischung: 1-2mal jährlich

B) Bovidec®

Grundimmunisierung: 2mal im Abstand von 3 Wochen

Wiederholung/Auffrischung: 1mal jährlich

- C) Mucobovin® mit und ohne Kombination mit Vacoviron®
Grundimmunisierung: 2mal Mucobovin® im Abstand von 4 Wochen
oder
1.Impfung mit Mucobovin®, 2.Impfung nach 4-6 Wochen mit Vacoviron®
Wiederholung/Auffrischung: 1mal pro Jahr mit Mucobovin®
- D) Vacoviron®
Grundimmunisierung, falls Mutter nicht geimpft:
1.Impfung ab der 2.Lebenswoche, 2.Impfung ab 6 Monaten
Grundimmunisierung, falls Mutter geimpft: Eine Impfung ab einem Alter von 2-3 Monaten, Jungrinder eine Impfung ab 6 Monaten
Wiederholung/Auffrischung: 1mal jährlich
- E) PregSure® BVD (seit 2010 nicht mehr auf dem Markt)
Grundimmunisierung: 2mal im Abstand von 3 Wochen
Wiederholung/Auffrischung: 1mal jährlich

Bitte füllen Sie die Tabelle folgendermaßen aus:

Spalte a) Kreuzen Sie an, in welchem Jahr gegen BVD geimpft wurde & in welchem nicht

Spalte b) Kreuzen Sie an, in welchem Jahr eine Grundimmunisierung durchgeführt wurde und in welchem Jahr nicht

Spalte c) Geben Sie die Impfstoffe der Grundimmunisierung an

Spalte d) Tragen Sie den Abstand der Grundimmunisierung ein, z.B. 2 mal im Abstand von 4 Wochen

a)

b)

c)

d)

Jahr	BVD-Impfung		Grundimmunisierung		Impfstoffe der Grundimmunisierung	Abstand der Grundimmunisierung
	Ja	Nein	Ja	Nein		
2011					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2010					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2009					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2008					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2007					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2006					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2005					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2004					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2003					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2002					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2001					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	
2000					1. Impfung mit: 2. Impfung mit:	

4.5 Tabelle „BVD/MD-Impfung“ -- Teil II Auffrischung

Die Impfauffrischung dient der Aufrechterhaltung des Immunschutzes.

Sie wird meistens einmal, gelegentlich auch zweimal pro Jahr durchgeführt.

Siehe auch empfohlene Impfschemata auf Seite 8.

Bitte füllen Sie die Tabelle folgendermaßen aus:

Spalte a) Kreuzen Sie an, ob Sie die BVD-Impfung ein oder zweimal pro Jahr aufgefrischt haben

Spalte b) Geben Sie an, welche(r) Impfstoff(e) für die Auffrischung eingesetzt wurde(n)

Spalte c) Tragen Sie das Datum der Auffrischung/en ein

a)

b)

c)

Jahr	Auffrischung		Impfstoff(e)	Datum
	1x/Jahr	2x/Jahr		
2011				
2010				
2009				
2008				
2007				
2006				
2005				
2004				
2003				
2002				
2001				
2000				

4.6 Tabelle „Andere Impfungen“

Bitte füllen Sie die Tabelle folgendermaßen aus:

Spalte a) Kreuzen Sie an, in welchem Jahr Sie eine Mutterschutzimpfung gegen Kälberdurchfall durchgeführt haben (Rotavec, Lactovac, Scourguard, Trivacton) & in welchem Jahr nicht

Spalte b) Kreuzen Sie an, in welchem Jahr gegen Blauzunge geimpft wurde & in welchem nicht

Spalte c) Kreuzen Sie an, in welchem Jahr gegen Rinder Grippe geimpft wurde & in welchem nicht

a)**b)****c)**

Jahr	Mutterschutz- impfung		Impfung gegen Blauzunge		Impfung gegen Rinder Grippe	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
2011						
2010						
2009						
2008						
2007			Impfung noch nicht eingeführt			
2006						
2005						
2004						
2003						
2002						
2001						
2000						

4.7 Tabelle „Medikamente“

Bitte füllen Sie die Tabelle folgendermaßen aus:

Spalte a) Kreuzen Sie an, in welchem Jahr bei Kühen und/ oder Kälbern

Vitamin E/ Selen-Präparate zum Einsatz kamen

Spalte b) Kreuzen Sie an, in welchem Jahr „Halocur“ (gegen Cryptosporidien)

eingesetzt wurde und in welchem Jahr nicht

Spalte c) Tragen Sie hier Medikamente ein, die besonders häufig in Ihrem

Bestand benötigt wurde, z.B. bestimmte Antibiotika, Schmerzmittel,

Vitamine (außer Vitamin E), Parasitenbekämpfungsmittel usw.

a)**b)****c)**

Jahr	Einsatz von Vitamin E/ Selen	Einsatz von Halocur (Halofuginon)		Sonstige Medikamente
		Ja	Nein	
2011	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2010	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2009	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2008	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2007	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2006	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2005	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2004	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2003	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2002	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2001	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			
2000	Bei Kühen <input type="checkbox"/> Bei Kälbern <input type="checkbox"/>			

5. Bluterkälber

Nachfolgende Fragen sollen, wenn möglich, zu jedem Bluterkalb beantwortet werden.

Falls ein Bluterkalb nicht die Biestmilch von der eigenen Mutter bekommen oder zusätzlich die Biestmilch von einer anderen Kuh erhalten hat, bitte ich Sie, dies bei dem betroffenen Kalb zu vermerken und neben den Angaben der Mutter auch die Informationen zu der Spenderkuh anzugeben.

5.1 Kalb Nr.: _____

OM: _____

Geburtsdatum: _____ ♀ ☐ ♂ ☐

Wurde der Fall untersucht?

Nein ☐

Ja ☐ Sektion ☐

Blutuntersuchung ☐

Wurde der Fall dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet?

(Meldung ist keine Pflicht!)

Nein ☐

Ja ☐

Hat das Kalb überlebt?

Nein ☐

Ja ☐ Ist das Tier noch im Bestand? Ja ☐ Nein ☐

Wie hat es sich entwickelt: _____

Falls ♀, ist es bereits tragend? Ja ☐ Nein ☐

Falls ♀, hat es bereits gekalbt?

Nein ☐

Ja ☐ War das Kalb gesund?

Ja ☐ Nein ☐ aufgefallen durch: _____

Mutter des Kalbes:

OM: _____

Geburtsdatum: _____

Wievielte Kalbung: _____

Noch im Bestand? Ja ☐Nein ☐ wann aus Bestand entfernt: _____

Wie viele Bluterkälber hat sie insgesamt geboren: _____

Vater der Mutter: _____

Vater des Kalbes: _____

2. Auffrischung der BVD-Impfung

2.1. Auffrischung der BVD-Impfung in der Gruppe mit niedriger Inzidenz

Tabelle 14: Impfstoffe und Anzahl der Auffrischungen der BVD-Impfung pro Jahr (J) in 45 Betrieben mit niedriger BNP-Inzidenz im Zeitraum 2000-2011 (Bc=Bovidec®, Bv=Bovilis®, Mb=Mucobovin®, PS=PregSure®, Vac=Vacoviron®, kA= keine Angabe)

Jahr	1 x / J	Impfstoffe	2x / J	Impfstoffe
2000	10/11	3 Bc, 4 Mb, 2 Bv, 1 kA	1/11	1 Vac
2001	12/13	2 Bc, 4 Mb, 4 Bv, 2 kA	1/13	1 Vac
2002	16/18	3 Bv, 5 Bc, 6 Mb, 2 kA	2/18	1 Vac, 1 Bc
2003	16/18	3 Bv, 5 Bc, 5 Mb, 3 kA	2/18	1 Vac, 1 Bc
2004	20/21	4 Bc, 7 PS, 6 Mb, 3 kA	1/21	1 Vac
2005	23/25	3 Bc, 4 Mb, 13 PS, 3 kA	2/25	1 Vac, 1 Bc
2006	32/33	1 Bv, 2 Bc, 3 Mb, 24 PS, 2 kA	1/33	1 PS
2007	34/34	1 Bc, 1 Bv, 32 PS	0/34	
2008	38/38	1 Bv, 2 Bc, 35 PS	0/38	
2009	31/31	2 Bv, 8 Bc, 21 PS	0/30	
2010	23/23	2 PS, 3 Bv, 18 Bc	0/22	
2011	18/18	7 Bv, 9 Bc, 2 kA	0/18	

2.2. Auffrischung der BVD-Impfung in der Gruppe mit hoher Inzidenz

Tabelle 15: Impfstoffe und Anzahl der Auffrischungen der BVD-Impfung pro Jahr (J) in 35 Betrieben mit hoher BNP-Inzidenz im Zeitraum 2000-2011 (Bc=Bovidec®, Bv=Bovilis®, Mb=Mucobovin®, PS=PregSure®, Vac=Vacoviron®, kA= keine Angabe)

Jahr	1 x/ J	Impfstoffe	2x / J	Impfstoffe
2000	12/14	1 Bc, 1 Vac, 2 Bv, 3 Mb, 5 kA	2/14	2 Vac
2001	14/16	3 Bc, 3 Vac, 3Mb, 5 kA	2/16	2 Vac
2002	15/18	1 Vac, 2 Bv, 3 Mb, 4 Bc, 2 kA	3/18	1 Bv, 2 Vac
2003	16/21	1 Vac, 3 Mb, 5 Bv, 6 Bc, 1 kA	5/21	1 Bv, 2 Vac, 2 Mb
2004	20/23	4 Bv, 4 Mb, 5 Bc, 6 PS, 1 kA	3/23	1Bv, 2 Vac
2005	28/28	3 Mb, 3 Bv, 3 Bc, 19PS	0/28	
2006	28/28	2 Bc, 26 PS	0/28	
2007	34/34	2 Bc, 32 PS	0/34	
2008	35/35	35 PS	0/35	
2009	22/22	1Mb, 2 Bc, 2 Bv, 17 PS	0/22	
2010	7/7	1 Mb, 1 Bv, 4 Bc, 1 kA	0/7	
2011	6/6	1 Mb, 1 Bv, 3 Bc, 1 kA	0/6	

X. DANKSAGUNG

Bei Herrn Prof. Dr. W. Klee möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Ein besonderes Dankeschön gilt Frau Dr. Annette Friedrich für die Betreuung des Projekts und die Hilfsbereitschaft in allen Belangen.

Frau Dr. Carola Sauter-Louis möchte ich meinen besonderen Dank für die geduldige Unterstützung und ihr unglaubliches Motivationsvermögen aussprechen.

Herrn Dr. G. Rademacher danke ich für das Einbringen seiner Ideen bei der Entwicklung dieses Projekts.

Dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz danke ich für die Finanzierung dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern des Paul-Ehrlich-Institutes danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei den Betriebsleitern meiner Studie, vor allem denen, die bei der Beantwortung des Fragebogens keine Mühe scheuten.

Meiner Familie und vor allem meinem Freund Micha möchte ich für die unermüdliche Unterstützung und den Rückhalt danken.